

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

318
No

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

JEAN MICHAUT

Né le 30 Juin 1907 à Toucy (Yonne)

SPIROCHÉTOSE
ICTÉRO-HÉMORRAGIQUE
DE L'HOMME ET DU SINGE

Président : M. ROUSSY, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1932

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

JEAN MICHAUT

Né le 30 Juin 1907 à Toucy (Yonne)

SPIROCHÉTOSE
ICTÉRO-HÉMORRAGIQUE
DE L'HOMME ET DU SINGE

Président : M. ROUSSY, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1932

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	GRÉGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	M. VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENI.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	MM.
ALAJOUANINE .. Neurologie et Psychiatrie.	LABBÉ (Henri) ... Chimie biologique.
AUBERTIN Pathologie médicale.	LAROCHE (Guy) . Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri) . Pathologie médicale.	LEVEUF Pathologie chirurgicale.
BROCQ..... Pathologie chirurgicale.	LÉVY-VALENSI .. Neuro-psychiatrie.
BRULÉ Pathologie médicale.	LIAN Pathologie médicale.
BUSQUET Pharmacologie.	MILLOT..... Histologie.
CADENAT..... Pathologie chirurgicale.	MONDOR Pathologie chirurgicale.
CATHALA..... Pathologie médicale.	MOREAU Pathologie médicale.
CHABROL..... Pathologie médicale.	MOULONGUET... Pathologie chirurgicale.
CHAILLEY-BERT. Physiologie.	MOURE..... Pathologie chirurgicale.
CHEVALLIER.... Pathologie médicale.	MULON Histologie.
DOGNON Physique.	OBERLING..... Anatomie pathologique.
DONZELOT Pathologie médicale.	OLIVIER..... Anatomie.
ÉCALLE Obstétrique.	PIÉDELIÈVRE... Médecine légale.
FEY Urologie.	PORTES Obstétrique.
GASTINEL..... Bactériologie.	QUÉNU Pathologie chirurgicale.
GATELLIER Pathologie chirurgicale.	RICHET Fils Physiologie.
DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chi- rurgicale.	SANNIE..... Chimie biologique.
GIROUD Histologie.	SÉZARY Dermatologie et syphil- graphie.
HARVIER..... Pathologie médicale.	VALLERY-RADOT (Pasteur)..... Pathologie médicale.
HAZARD Pharmacologie.	VAUDESCAL Obstétrique.
HOVELACQUE ... Anatomie.	VELTER Ophthalmologie.
HUGUENIN Anatomie pathologique.	VERNE Histologie.
HUTINEL Pathologie médicale.	VIGNES..... Obstétrique.
JOANNON Hygiène.	

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	MM.
GUÉNIOT Obstétrique.	NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
LEQUEUX Obstétrique.	RETTERER..... Histologie.
LEROUX..... Anatomie pathologique.	ZIMMERN..... Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DU COURS DE CLINIQUE ANNEXE:

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	MATHIEU.....	Clinique chirurgicale.
CHIRAY	Clinique médicale.	MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
DEBRÉ	Clinique médicale.	PROUST	Clinique chirurgicale.
DUVOIR	Clinique médicale.	SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.
BASSET	Clinique chirurgicale.	LE LORIER.....	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU.....	Clinique chirurgicale.	LÉVY-SOLAL	Clinique obstétricale.
HEITZ-BOYER ...	Clinique chirurgicale.	METZGER	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	{ Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

*Dont la tendresse éclairée et la
constante sollicitude m'ont toujours
entouré, aidé, protégé, j'offre cette
thèse en hommage de mon affection
et de ma gratitude.*

A MES GRANDS-PARENTS

*En témoignage de ma tendre et
respectueuse affection.*

A MON FRÈRE

*En souvenir de nos heureuses
années d'enfance.*

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR ROUSSY

Membre de l'Académie de Médecine

En témoignage respectueux de reconnaissance pour le grand honneur qu'il me fait en acceptant la présidence de cette thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BRULÉ

Agrégé de la Faculté de Médecine
Médecin des Hôpitaux

*A qui je dois l'inspiration de cette
thèse, et qui a bien voulu me guider
de ses conseils affectueux, en témoi-
gnage de ma vive et respectueuse re-
connaissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR AUGUSTE PETTIT

Professeur à l'Institut Pasteur
Membre de l'Académie de Médecine

*Qui a bien voulu, en s'intéressant
à mes recherches, me réserver dans
son Laboratoire de l'Institut Pasteur
un accueil particulièrement bien-
veillant et me guider de son expé-
rience.*

*Qu'il veuille trouver ici, l'hommage
de ma respectueuse gratitude.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR RAIGA

Ancien Chef de Clinique chirurgicale à la Faculté de Médecine

Ancien Interne Lauréat des Hôpitaux

Avec l'assurance de mon affectueuse reconnaissance, Je n'oublierai jamais tout ce que je lui dois et l'assurance ici de ma profonde gratitude et de mon fidèle attachement.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOSSET

*En témoignage de mon respect et
de mon admiration.*

MONSIEUR LE DOCTEUR RIVET

*En reconnaissance de ses excellents
conseils et de l'intérêt particulier qu'il
m'a témoigné.*

MONSIEUR LE DOCTEUR BRULÉ

MONSIEUR LE DOCTEUR HALLE

*Qui m'a prodigué, avec une cons-
tante bienveillance, ses précieux en-
seignements.*

MONSIEUR LE PROFESSEUR LIAN

*En témoignage respectueux et re-
connaissant pour l'intérêt qu'il a bien
voulu me porter.*

MONSIEUR LE DOCTEUR HERSCHER

*En hommage de ma gratitude et de
mon respectueux attachement.*

A MES MAITRES

MESSIEURS LES DOCTEURS JACQUET
CHARRIER, THALEIMER, SEILLE,
SOUPAULT, GUTMANN, LIPPMANN

*A qui je dois mes connaissances
cliniques et à qui j'adresse l'expres-
sion de ma profonde reconnaissance.*

A MADemoiselle BERTHE ERBER

Chef de Laboratoire à l'Institut Pasteur,

*Dont le concours m'a été des plus
précieux dans l'exécution de ce travail.*

A MESSIEURS LES DOCTEURS
JENESCO ET KYRIACO

*En souvenir des soins affectueux
qu'ils m'ont prodigués lors d'une in-
tervention chirurgicale.*

A MONSIEUR DEBAILLEUL
Professeur au Lycée Louis-le-Grand,

*Dont la constante sollicitude m'a
suivi pendant mes années d'études et
à qui je conserve une respectueuse
affection.*

MEIS ET AMICIS

INTRODUCTION

C'est à notre maître M. le Dr Brulé que nous devons l'inspiration de ce travail. Durant les six mois que nous avons passés dans son Service comme externe, nous avons eu l'occasion de constater coup sur coup deux cas de spirochétose ictéro-hémorragique à forme d'ictère catarrhal, tandis que dans le même laps de temps nous observions un troisième cas de spirochétose, celui-là de type absolument classique.

M. le Dr Brulé nous conseilla alors de grouper les documents relatifs aux formes bénignes de la spirochétose ictéro-hémorragique et de nous attacher particulièrement à l'étude expérimentale de l'anémie spirochétosique, anémie dont la pathogénie est encore vivement discutée.

Le plan de travail que nous avait tracé M. le Dr Brulé nous conduisit forcément à l'Institut Pasteur, dans le Service du Professeur Auguste Pettit.

En outre de la préparation des sérums antipoliomyélite et antiamaril, ce laboratoire s'occupe depuis 1916 de la spirochétose ictérohémorragique. Après avoir rédigé la *Contribution à l'étude des Spi-*

rochétidés, le Professeur A. Pettit a dû se décharger des recherches relatives aux microbes hélicoïdaux sur son Chef de laboratoire, M^{lle} B. Herber, à laquelle il avait déjà confié le service des sérodiagnostics qu'il avait créé et qui est consulté actuellement par le monde entier, spécialement par les médecins des hôpitaux de Paris.

Aussi, après avoir établi le plan des recherches que nous devons poursuivre dans son laboratoire, le Professeur Pettit nous a-t-il placé sous la direction immédiate de M^{lle} B. Erber qui nous a initié à l'étude expérimentale du Spirochète ictérohémorragique et nous a mis ainsi en mesure de poursuivre les recherches dont le résultat est exposé ci-après.

Nous tenons, enfin, à remercier tous les camarades du laboratoire, spécialement notre ami C. Kolochine, pour l'aide dont nous lui sommes redevable.

Notre exposé comprendra deux parties :

Dans la première nous rapporterons quatre observations de Spirochétose ictéro-hémorragique dont trois proviennent du service de notre Maître, M. Brulé, la quatrième du service de notre Maître, M. Herscher.

Dans la seconde, nous exposerons les résultats que nous avons obtenus en inoculant à des singes le spirochète ictéro-hémorragique.

**QUATRE CAS DE SPIROCHÉTOSE ICTÉRIGÈNE
DEUX À TYPE D'ICTÈRE CATARRHAL,
DEUX À FORME NORMALE D'ORIGINE
PARISIENNE**

Si la spirochétose ictéro-hémorragique est une maladie aujourd'hui bien connue de la pathologie humaine, elle est relativement rare dans nos services hospitaliers. Plus d'un d'entre nous aura terminé ses études médicales sans avoir eu l'occasion d'en constater un seul cas.

Ce n'est que durant notre quatrième année d'externat que le hasard réunit, suivant une loi des séries bien connue en médecine, quatre cas de spirochétose ictéro-hémorragique qui vinrent décider du choix de notre sujet de thèse.

Nous les rapportons dans la première partie de ce travail afin d'exposer à propos de chaque observation certains points qui nous ont paru dignes d'intérêt.

Les deux observations à type d'ictère catarrhal ont été publiées par M. Brulé à la Société Médicale

des hôpitaux (Séance du 15 avril 1932). Elles ont été sans conteste le point de départ du sujet de cette thèse et de l'orientation de notre expérimentation chez le singe, aussi les rappellerons-nous ici.

OBSERVATION I

C..., livreur de dix-neuf ans, a subi, au début du mois de mai 1931, une morsure de rat au niveau de l'index droit, il a tenté de « faire saigner » cette blessure, d'ailleurs toute superficielle et un pharmacien a désinfecté la plaie à l'éther et à l'oxyde jaune de mercure. La cicatrisation s'est faite en trois ou quatre jours.

Le 25 mai, trois semaines environ après cet accident, apparaît une violente douleur dans l'épaule gauche ; le lendemain, le genou gauche est douloureux et légèrement tuméfié ; il existe un peu de malaise général, néanmoins le malade continue son travail.

Le malaise s'accroît les jours suivants ; le sujet se fait hospitaliser et entre dans notre service le 30 mai. Il présente alors des arthrites légères de l'épaule, du genou et de la sterno-claviculaire gauches, sans phénomènes inflammatoires bien marqués ; la température est de 38° 5. Il n'existe pas d'ictère et aucun signe classique de la spirorochétose. Même état le lendemain 31 mai.

Le 1^{er} juin, apparaît un ictère franc, avec sels et pigments biliaires dans les urines et décoloration des selles. La jaunisse est d'intensité modérée sans teinte orangée ni congestion faciale ou conjonctivale. Une splénomégalie discrète constitue le seul signe viscéral. La température est à 38°, elle tombe à 37° le lendemain. Les jours suivants la courbe

thermique oscille entre 37° et $37^{\circ}5$; elle reste un peu irrégulière et ne descend pas au-dessous de 37° .

L'examen, durant cette période, montre un ictère qui persiste sans changement et ne présente aucun des caractères particuliers de l'ictère spirochétosique. Les selles, décolorées pendant les premiers jours, se recolorent incomplètement vers le sixième jour de l'ictère :

A cette date, le 6 juin, on fait un dosage de l'urée sanguine : celle-ci est à 0 gr. 58.

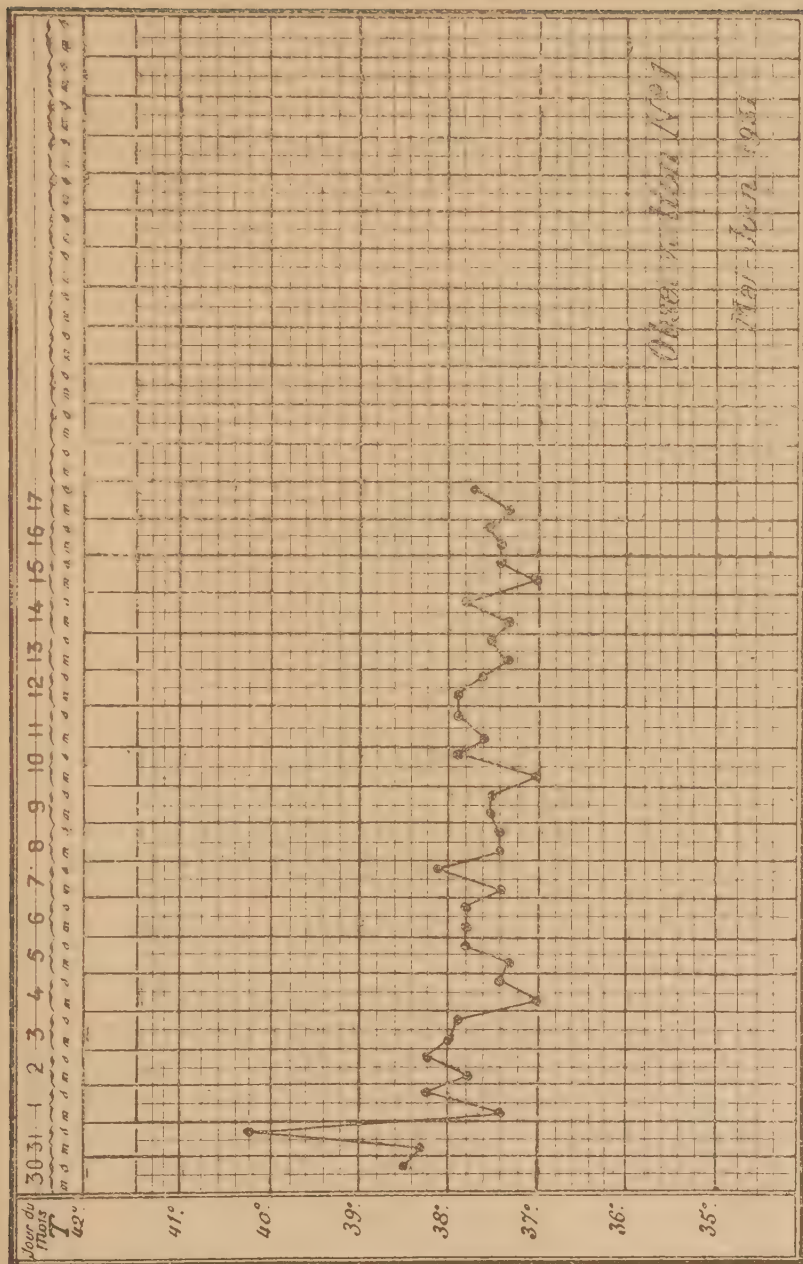
Le 8 juin, apparaissent des pétéchies assez nombreuses à la base du cou.

La notion de la morsure du rat, les arthralgies du début, rapprochées d'une note hémorragique discrète et de la légère hyperazotémie invitent à pratiquer un séro-diagnostic d'agglutination de la spirochétose. Celui-ci effectué le 8 juin dans le laboratoire du professeur Aug. Pettit, par M^{lle} Erber se montre fortement positif.

Dans les jours suivants, du 9 au 15 juin, l'ictère diminue d'intensité, les selles se recolorent complètement, les urines augmentent brusquement à 3 litres et s'éclaircissent ; le 15 juin, l'urée sanguine est tombée à 0 gr. 43.

Le 17 juin, le malade est en bon état général, a repris des forces et sort sur sa demande. L'examen à ce moment montrait un très léger subictère malgré la recoloration complète des selles ; le foie paraissait normal, mais la rate restait perceptible sur une zone dont la grande dimension atteignait 6 centimètres. Enfin l'articulation sterno-claviculaire gauche était encore très légèrement douloureuse à la pression.

La spirochétose avait ici évolué comme un ictère catarrhal classique, rapidement terminé par la guérison. L'étiologie de cet ictère serait probablement passée inaperçue s'il n'y avait eu, en même temps dans la même salle, un second malade, atteint d'une spirochétose mieux caractérisée. Cependant, « l'existence d'arthrites à la phase initiale,



une poussée purpurique transitoire » et surtout la notion d'une morsure de rat ayant précédé de trois semaines, (incubation plus longue, il est vrai, que celle classiquement admise), l'apparition de l'ictère étaient des phénomènes assez atypiques pour inviter à pratiquer un séro-diagnostic qui affirma la nature de l'affection.

OBSERVATION II

A..., vingt-six ans, mécanicien, se sent brusquement pris le matin du 19 mai 1931, d'un malaise intense qui l'oblige à s'aliter.

Il est pris de frissons, de céphalée légère, de douleurs généralisées à tout le corps, en particulier d'une douleur intense le long du rachis et de crampes musculaires très douloureuses dans les mollets.

L'anorexie est complète.

La température est montée à 38°5.

Le 20 mai. Même état.

Température à 39°.

Deux jours après, le malade commence à jaunir, présente un vomissement alimentaire.

En outre, il ressent une violente douleur oculaire, ses conjonctives se sont injectées, très rouges, il est forcé de garder les yeux fermés.

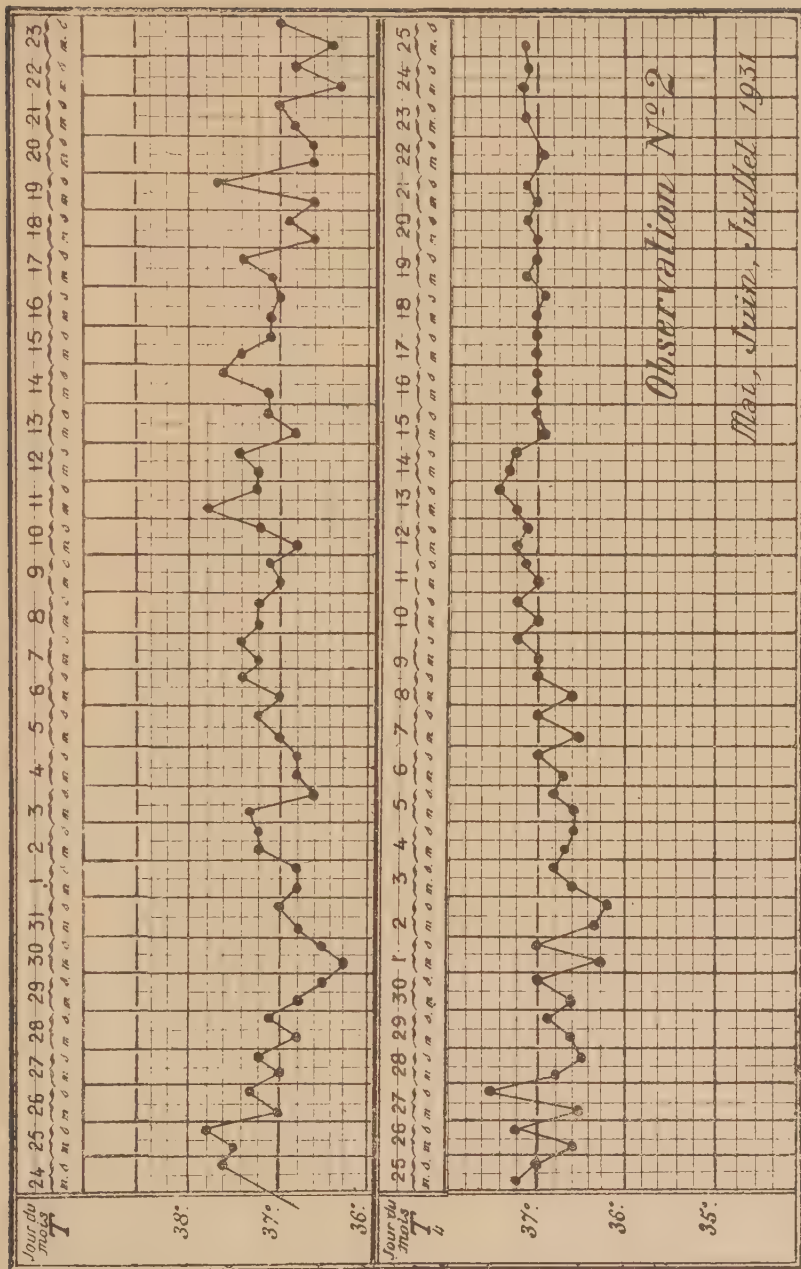
Par contre, il n'a pas de céphalée, pas d'herpès, pas d'éruption cutanée.

La température est retombée aux environs de 37°.

Ses urines sont encore claires, la langue saburrale, les fèces peu abondantes, de couleur normale.

Le 22 et le 23 mai. Il présente deux épistaxis peu abondantes, l'ictère devient très intense.

Le 24 mai. Il entre dans le service du Dr Brulé, très asthénique.



Son ictère est franc, orangé, safrané, ses conjonctives injectées. Ses urines sont foncées, contiennent des pigments et des sels biliaires que décèle la réaction de Hay.

La réaction de l'urobilin est positive.

La diurèse atteint 2 litres.

Mais les fèces ne sont pas encore décolorées.

Le foie déborde à peine d'un travers de doigt les fausses côtes, il est un peu douloureux.

La rate est percutable sur trois travers de doigt.

Il n'y a pas de signe rénal, en particulier pas d'albuminurie, mais l'urée sanguine atteint 08,72 pour 1000.

La température est de 37°5.

Le 25 mai. Soit au sixième jour de la maladie :

Les selles se décolorent subitement. L'asthénie est toujours très prononcée. La rachialgie et les myalgies subsistent. Le malade reçoit 1 gr. d'urotropine et de l'huile camphrée.

Le 27 mai. La température de 37°5 tombe à 37°.

La diurèse tombe à 1 litre 500. Dans les jours suivants, elle va baisser jusqu'à 1 litre tandis que la température atteindra 36° pour revenir rapidement à la normale.

L'ictère reste toujours aussi intense qu'au premier jour. Le chiffre de l'urée sanguine est 0,72.

Le tableau clinique reste alors inchangé jusqu'au 7 juin, date à laquelle l'ictère commence à pâlir sensiblement, les fèces se recolorent progressivement. Néanmoins, les urines restent encore très foncées contenant de l'urobilin et de la bilirubine en abondance, et des pigments biliaires, mais il n'y a plus de sels biliaires. La cholémie pigmentaire est à 1/10000.

L'urée sanguine est à 0 gr. 35.

À la même date les muqueuses sont extrêmement pâles.

Une numération globulaire pratiquée le 12 juin donne les résultats suivants :

Hématies	3.800.000
Leucocytes	8.100
— Polynucléaires	67
— Lymphocytes	13
— Moyens mononucléaires..	12
— Grands mononucléaires..	5
— Formes de transition....	3

Enfin, à la même époque, le 9 juin, un séro-diagnostic pour spirochétose ictéro-hémorragique, pratiqué dans le laboratoire du Professeur Petit à l'Institut Pasteur, se révèle positif.

Le 22 juin, le chiffre de l'urée sanguine est 0,60.

Le 26 juin, le malade se sent mieux bien que très fatigué encore, la marche est difficile, l'ictère moins intense mais persistant.

Les selles sont normales, les urines sont aussi de couleur normale.

Le malade n'a jamais présenté de prurit. Depuis cette époque, le malade commence à déjaunir insensiblement et les urines à s'éclaircir bien qu'elles restent encore riches en urobiline.

Par contre, le malade continue à s'anémier et à s'amai-grir. En effet, son poids qui était de 50 kgs 600 le 17 juin, est seulement de 50 kgs 100 le 21 juin.

Dès le début de la seconde quinzaine de juin, le malade est devenu complètement apyrétique : le matin, même, la température tombe fréquemment à 36°5.

Le 22 juin, le chiffre d'urée sanguine est de 0,60.

La diurèse se stabilise autour de 2 litres.

Une formule sanguine, faite le 29 juin, montre la persistance de l'anémie :

Hématies	3.000.000
Leucocytes	16.000
— Polynucléaires	68

—	Lymphocytes	20
—	Moyens mononucléaires..	7
—	Grands mononucléaires .	1
—	Formes de transition....	4

Le 3 juillet, le malade est à peu près complètement déjauni, ses selles sont normales, ses urines claires et sans aucune trace d'urobilin. La recherche de l'albumine continue à être négative.

A ce moment, on voit apparaître une alopécie en petites clairières siégeant dans les régions occipitale et temporale.

Mais le poids du malade n'est remonté qu'à 50 kgs 300 et l'on traite son anémie par l'administration de foie cru. Malgré l'ingestion du foie de veau cru le nombre des hématies granulo-filamenteuses n'a pas dépassé 2 à 3 %. La régénération globulaire fut suivie régulièrement par des numérations globulaires.

Le 7 juillet :

Hématies	3.200.000
Leucocytes	13.000
— Polynucléaires neutrophiles.....	56
— Polynucléaires éosinophiles	9
— Lymphocytes	13
— Moyens mononucléaires...	15
— Grands mononucléaires .	0
— Formes de transition....	7

Le 20 juillet :

Hématies	3.750.000
Leucocytes	12.000
— Polynucléaires neutrophiles	50
— Polynucléaires éosinophiles	15

— Lymphocytes	30
— Formes de transition....	5
Résistance globulaire :	
H. 0.52	
H ² 0.50	
H ³ 0.48	

Le 30^e juillet :

Hématies	3.650.000
— Polynucléaires neutro- philes	45
Polynucléaires éosinophiles.....	5
Lymphocytes	40
Grands mononucléaires.....	1
Formes de transition	9

Le 6 août :

Hématies	4.125.000
Leucocytes	3.600
— Polynucléaires neutro- philes	51
— Polynucléaires éosinophiles	4
Lymphocytes	34
Grands mononucléaires.....	2
Formes de transition	9

Urines :

Réaction de l'urobiline.....	Positive
Réaction des pigments biliaires	Positive
Réaction des sels biliaires.....	Négative

Sang :

Cholémie : 1/10.000

Le 17 septembre :

Hématies	5.300.000
Leucocytes	4.000
— Polynucléaires neutro- philes	50

— Polynucléaires éosino-	
philes	5
Lymphocytes	33
Leucocytes moyens mononucléaires..	7
Formes de transition	5

ANTÉCÉDENTS :

En 1918, ictère qui dura 2 semaines, ne nécessita pas l'alitement. Les selles furent décolorées, les urines restèrent normales. Il n'y eut pas de fièvre. La guérison fut rapide.

Pas d'autre maladie ;

Pas d'ictère dans la famille ;

Mère bien portante ;

Père mort d'un cancer de l'estomac en 1926 ;

Un frère et une sœur bien portants ;

Pas de syphilis ;

Pas de tuberculose ;

Pas de typhoïde.

Nous empruntons à la publication de notre maître, M. Brulé, les conclusions qu'il a tirées de cette observation :

« On avait ainsi assisté à l'évolution d'un ictère dont la nature spirochétosique était cliniquement vraisemblable par l'allure de son début ; l'intensité des courbatures, les myalgies, la coloration orangée de l'ictère, l'injection des conjonctives étaient bien d'une spirochétose ; par contre, la disparition de la fièvre avant que ne survint l'ictère, l'évolution strictement apyrétique à partir de l'installation de la jaunisse étaient d'un ictère catarrhal ; l'hyperazotémie,

l'alopécie en clairières (Pagniez) rappelaient encore la nature spirochétosique. »

Aussi un séro-diagnostic fut-il également pratiqué par M^{lle} Erber : il se montra fortement positif.

Cette seconde observation confirme que l'évolution générale de la spirochétose ictérigène peut être celle de l'ictère catarrhal, évoluant de façon apyrétique à partir de l'apparition de l'ictère.

Un autre fait particulier à cette observation consiste en la convalescence prolongée, avec grande asthénie, et en l'anémie notable qui s'installa à cette période et persista plus de deux mois. Cette anémie spirochétosique mérite de prendre place parmi les symptômes de la maladie : elle ne semble pas due à une diminution de la résistance globulaire et son mécanisme demeure encore peu connu, malgré les recherches expérimentales de Bablet.

L'ictère catarrhal est actuellement une forme clinique bien connue de la spirochétose ictérigène.

Inada et Ido, qui ont décrit la maladie, ne considéraient pas que l'on pût confondre spirochétose et ictère catarrhal, l'état général dans ces deux affections étant trop dissemblables.

Depuis 1916 et l'apparition des premiers cas de spirochétose dans l'armée, un certain nombre d'observations de spirochétose à type clinique d'ictère catarrhal ont été rapportées.

MM. Garnier et Reilly, en 1917, publièrent trois observations de spirochétose dans lesquelles « Les « phénomènes généraux manquent à peu près com-

« plètement, la jaunisse est presque la seule manifestation morbide et le diagnostic clinique est celui d'ictère catarrhal. Pourtant la recherche du parasite par les moyens appropriés permet de démontrer la nature spirochétosique de la maladie. »

La même année, Pagniez et ses collaborateurs, étudiant 47 cas de spirochétose, signalent cinq cas ayant évolué sous forme d'un ictère catarrhal. Dans cette publication, Pagniez insiste sur la valeur au point de vue diagnostic de la courbe de température :

« Sur la feuille de température de certaines spirochétoses à type d'ictère catarrhal dont la température paraît au premier abord n'avoir jamais dépassé 37°5, on voit nettement une esquisse de courbe ondulante qui n'est que l'ébauche de la fièvre à recrudescence unique ou multiple de la spirochétose à grande température. Il est peu de courbes, à condition qu'on suive les malades pendant un temps suffisant, sur lesquelles on ne puisse noter une recrudescence fébrile au moins esquissée, et c'est là, bien certainement, un bon signe de spirochétose ictérigène. »

Cabiale (Thèse Paris 1921), insiste de même sur la valeur des légères élévations thermiques survenant au cours d'un ictère léger.

« En présence d'un ictère sans fièvre, on fera le diagnostic d'ictère aigu apyrétique, en d'autres termes d'ictère catarrhal classique. Si malgré l'intensité de la jaunisse l'état général demeure bon, l'apparition d'une poussée fébrile fera penser à

« une infection secondaire des voies biliaires.
« Si avec un ictère léger et un état général intact
« on voit survenir de petites élévations thermiques,
« on pensera à une forme atténuée de spirochétose et
« on procédera aux recherches de laboratoire nécessaires à l'affirmation du diagnostic. »

C'est un fait que nous n'avons pas constaté dans les deux observations que nous rapportons.

MM. Martin et Pettit écrivent de même dans leur livre sur la spirochétose ictéro-hémorragique :

« Il résulte des recherches effectuées au cours des
« dernières années, qu'un certain nombre d'ictères
« catarrhaux bénins au sens classique de l'expression, sont provoqués par la spirochétose ictéro-hémorragique. Tel patient à propos duquel le
« diagnostic d'ictère catarrhal bénin s'impose pour
« tous les cliniciens, se révèle microbiologiquement
« comme une spirochétose.

« La symptomatologie de la spirochétose à syndrome ictère catarrhal se confond avec celle de cette dernière maladie ; aucun trait important ne saurait y être ajouté. Remarquons toutefois que la fièvre (37°5-38) ne fait jamais complètement défaut et que le thermomètre permet de retrouver le trait caractéristique de la spirochétose : la recrudescence thermique. »

MM. Ménétrier et Durand, en 1920, ont l'occasion d'observer à l'Hôtel-Dieu, en quelques jours, deux cas d'ictère infectieux d'allure et d'évolution bénigne mais qui ont attiré leur attention par des caractères

un peu spéciaux, atypiques, qui leur ont fait songer à la spirochétose. L'examen du sang pratiqué à l'Institut Pasteur a confirmé dans ces deux cas le diagnostic présumé.

Enfin Railliet, au cours d'une épidémie d'ictère survenue en 1924 dans les vallées de la Vesle de l'Aisne et de la Marne, fit pratiquer dans un cas d'ictère catarrhal un séro-diagnostic spirochétosique et le trouva positif.

Tels sont, nous semble-t-il, avec un cas signalé par Widal et E. May, les documents sur lesquels repose la description de la forme catarrhale de la spirochétose.

En réalité, il est bien certain que de nombreux cas d'ictère bénin apyrétique, étiquetés ictère catarrhal sont dus au spirochète d'Inada et Ido.

Pour Railliet, il faut rechercher la spirochétose dans toutes les épidémies d'ictère, même les plus bénignes d'apparence.

Sur 226 cas d'ictère catarrhal constatés à Paris, de janvier 1920 à mars 1921, et pour lesquels un séro-diagnostic fut pratiqué par M. Pettit, 48, soit 22 % se montrèrent d'origine spirochétosique.

Ainsi, dans tout ictère qui n'a pas fait sa preuve, grave ou bénin, il convient d'instituer une enquête étiologique avant de mettre hors de cause le parasite d'Inada et Ido.

Existe-t-il certains petits symptômes de début qui pourraient déjà orienter le clinicien ?

Divers auteurs en signalent. Nous retiendrons : la profession et le mode de début de l'affection du ma-

lade ; la fréquence des petites hémorragies en particulier d'épistaxis, l'herpès, la conjonctivite, la photophobie, l'intensité des douleurs musculaires, d'ostéalgies, des arthralgies, de la céphalée allant jusqu'à simuler un syndrome méningé, la coloration persistante des matières, l'albuminurie, autant de symptômes qui commandent le dosage de l'urée sanguine, et qui, même en l'absence de toute réaction thermique, doivent orienter vers le diagnostic.

Les modifications du sang au cours de la spirochétose ictéro hémorragique ont été étudiées par plusieurs médecins, soit à l'occasion de cas traités, soit systématiquement sur une série de malades.

C'est ainsi que S. Costa et J. Troisier ont établi (1916) la formule leucocytaire du premier cas qu'ils diagnostiquèrent.

Un peu plus tard, Renaux (compte rendu de la Société de biologie 1916) montre la fréquence, l'intensité en général moyenne, la longue durée de l'anémie spirochétique, anémie « qu'on conçoit parfaitement chez les sujets qui ont eu de grandes hémorragies, mais ces grandes hémorragies sont l'exception dans les cas observés », et dont « l'origine n'a pas encore été établie à notre connaissance. »

L'année suivante Garnier et Reilly ont apporté des constatations cliniques analogues (Méd. exp. 1918-1919) et ont recherché la pathogénie du syndrome anémique. Ils écartent l'hypothèse d'une sensibilisation particulière des hématies par le spirochète ou ses toxines, bien que l'anémie survienne au moment

de la recrudescence qui semble être le résultat d'une nouvelle septicémie. « L'action du spirochète reste donc à démontrer, elle ne paraît pas vraisemblable, étant donné l'aspect de la courbe hémolytique et la rareté du parasite dans le sang circulant. »

De même, écrivent-ils, « quand le nombre des hématies décroît au cours de la maladie, l'étude de la résistance ne permet de reconnaître aucune altération, ni aucune sensibilisation des globules. La forme de la courbe de résistance ne saurait être identifiée à celle que l'on observe au cours des iclères hémolytiques. » L'hypothèse qui paraît la plus plausible est celle d'une altération atteignant la masse totale des globules, altération d'ordre physico-chimique et portant sur les lipoïdes du stroma, les acides gras en particulier.

Deux facteurs interviennent donc pour produire l'anémie et retarder la guérison : l'hématophagie médullaire ou splénique, et la diminution de l'hémopoïèse. MM. Pettit et Martin ont, depuis longtemps, insisté sur l'importance que l'on doit attacher à l'hématophagie dans la production de l'anémie spirochéto-sique.

CYTOLOGIQUEMENT. — L'hématophagie se traduit sous l'apparence de cellules d'origines vraisemblablement multiples ayant englobé de très nombreux globules rouges. Ces derniers se présentent naturellement à tous les stades de la digestion intra-cellulaire. Dans certains de ces macrophages, le cytoplasma est bourré d'hématies normales, progressivement celles-

ci se dissolvent et finalement elles se réduisent à de fins granules jaunâtres.

Jointe à la faible activité erythroblastique de la moelle des os longs, l'hématophagie explique l'anémie dont souffre le spirochétosique.

Cette hématophagie ne fait jamais défaut, c'est un processus commun aux ganglions, à la rate et à la moelle osseuse. Elle constitue une des caractéristiques histologiques de la spirochétose ictéro hémorragique. C'est un mode de destruction remarquablement actif des hématies.

J. Bablet, travaillant dans le laboratoire de M. le Professeur Pettit, a rapporté à la Société de Biologie (1918) les modifications sanguines constatées chez une série de cobayes spirochétosiques.

En tout ont été pratiqués 41 examens sur 15 animaux différents.

Il observe d'une façon constante en ce qui concerne le nombre des hématies une diminution qui n'est ni rapide, ni intense. Il ne constate chez le cobaye, dans le sang périphérique, aucune modification manifeste de structure des hématies.

Recherchant l'origine de cette anémie, il conclut :

On peut *chez le cobaye* incriminer les hémorragies ; mais, tout porte à le croire, celles-ci sont postérieures à l'anémie et ne pourraient que l'aggraver.

Chez l'homme, elles sont assez rares pour qu'on ne puisse rattacher l'anémie à cette cause.

L'ictère a pu être accusé de provoquer la déglobulisation, mais des numérations précoces nous ont

montré que chez le cobaye l'anémie précède l'ictère. Chez l'homme, la difficulté du diagnostic retarde les observations hématologiques, mais la déglobulisation a souvent été constatée au début de l'ictère.

Nous concluons : Dans les formes moyennes et graves de la spirochétose ictéro hémorragique humaine, dans l'infection expérimentale du cobaye, les réactions des hématies ne sont pas sans analogie. Chez le cobaye la déglobulisation, phénomène précoce et constant, précède le syndrome ictéro hémorragique. Peut-être en est-il de même chez l'homme.

Un certain nombre d'auteurs ont rapporté des observations de spirochétose avec anémie. Notons :

Une observation de Costa et Troisier (1916)	Hématies	2.240.000
	Hémoglobine.....	65 %
	Leucocytes	16.000
Une observation de Bernard et Gilbert Dreyfus (1927).	Hématies	2.470.000
	Leucocytes	10.000
Deux observations de Fies- senger et Clément (1916).	Hématies	3.920.000
	Leucocytes	6.000
	Hématies	1.640.000
	Leucocytes	39.000

Paul Six (1916), et Georges Sasportes (1918), dans leur thèse insistent, eux aussi, sur la fréquence de l'anémie dans la spirochétose.

Tous ces auteurs s'accordent à reconnaître la lenteur de la rénovation sanguine.

« Il était intéressant de noter une telle anémie
« chez notre malade malgré la bénignité apparente
« du syndrome initial. L'ictère spirochétosique à type

« catarrhal peut donc comporter une convalescence
« aussi pénible et une anémie aussi prolongée que les
« formes les plus fébriles de la maladie. »

L'observation suivante a été recueillie dans le service de notre maître, M. le Professeur Brulé.

OBSERVATION III

La nommée N..., âgée de 52 ans, laveuse, entre dans le service du Dr Brulé le 21 août 1931 pour un ictère fébrile.

Mais le début de sa maladie remonte au 15 août, où, assez brusquement, le malade avait présenté :

Un grand malaise général ;

Des frissons, une céphalée intense, de l'asthénie ;

Des troubles digestifs (anorexie, vomissements, diarrhée).

La température s'élève à 39°.

Puis apparut l'ictère pour lequel le malade entre dans le service.

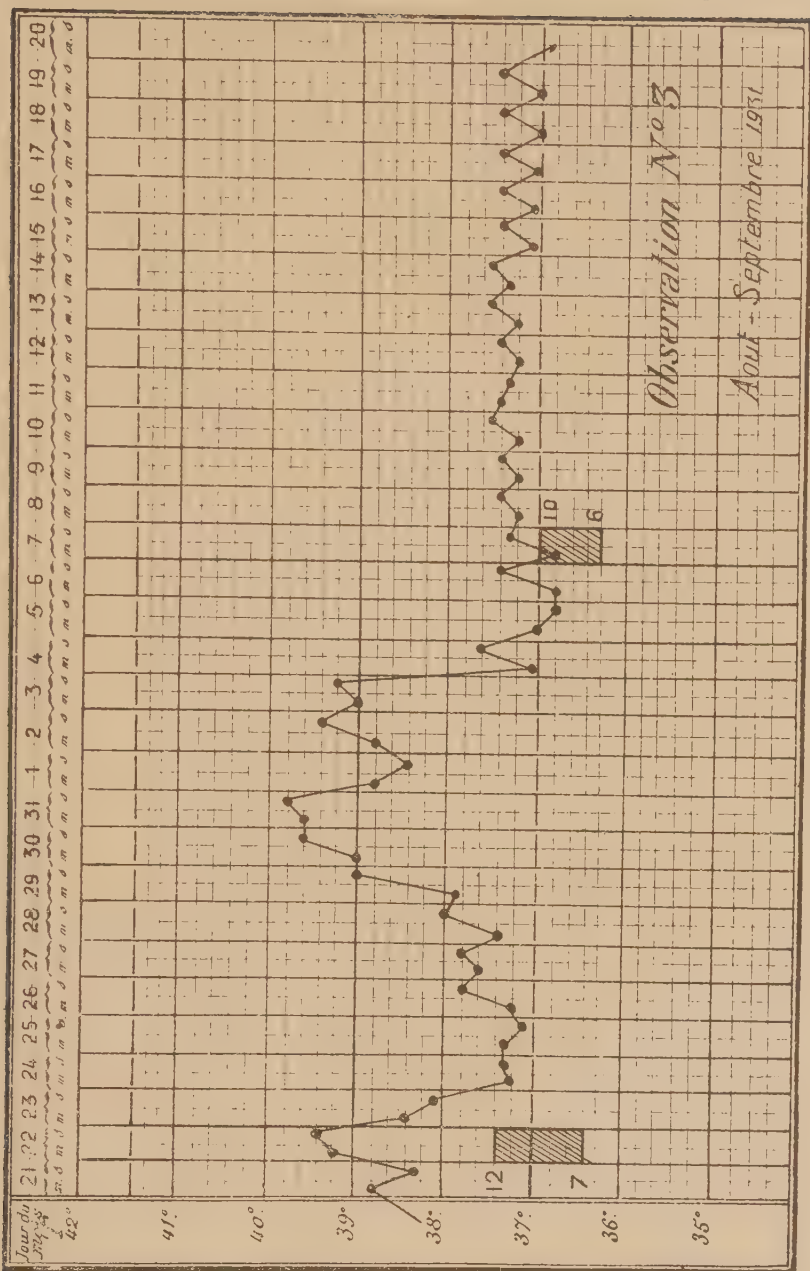
C'est alors un ictère franc, quoique peu marqué, surtout aux conjonctives. Les urines sont rougeâtres contenant sels et pigments biliaires. Les matières ne sont pas décolorées. Dans les premiers jours de cet ictère, d'ailleurs, ce qui domine dans l'histoire de la maladie, ce sont :

Des signes pulmonaires : un double foyer de râles avec dyspnée, expectoration muco-purulente ;

Des signes cardio-vasculaires : cœur rapide avec extrasystoles fréquentes.

Elle présente, en outre, un gros foie, une rate grosse, accompagnés d'un aspect infectieux toujours intense : la température est à 39 ° ; la prostration assez marquée.

Comme la malade avouait des antécédents d'éthylisme, et présentait un gros foie, des douleurs dans les membres inférieurs, on pensa tout d'abord à une poussée d'ictère



au cours d'une cirrhose alcoolique, avec polynévrite à l'occasion d'une infection pulmonaire.

Dans les jours qui suivirent, l'allure des événements nous obligea à abandonner ce diagnostic et à penser à celui de spirochétose ictéro-hémorragique. En effet :

a) L'ictère prend une coloration intense, rougeâtre, bien caractéristique.

b) Les douleurs persistent, consistant en ostéalgies, myalgies.

c) Des troubles vaso-moteurs apparaissent ainsi qu'une conjonctivite.

d) Enfin, surtout, les signes rénaux prennent de l'importance.

Il existe de l'albuminurie avec cylindrurie et le taux de l'urée sanguine est successivement de 0,98 le 26 août, puis de 2,05 le 4 septembre.

e) De plus, la malade qui, comme nous l'avons dit, était laveuse, travaillait dans un lavoir où se trouvaient des rats.

L'évolution de la maladie enfin, vint confirmer notre diagnostic.

La température revint à la normale le 24, 25 août.

Puis, elle remonta à 38°9 le 30 et le 31, alors que l'ictère s'atténuait.

C'est le 4 septembre que la température revint définitivement à la normale.

La courbe des urines suivit celle de la température. La malade entra alors en convalescence. Le chiffre de l'urée sanguine revint à 0,37.

Il faut noter dans la convalescence : l'albuminurie persistante jusqu'au 15 septembre, une asthénie marquée, l'absence d'olopécie.

La formule sanguine faite le 11 septembre, donne les résultats suivants :

Hématies	4.070.000
Leucocytes	13.000
Leucocytes polynucléaires	64
— lymphocytes	25
— moyens mononucléaires..	9
— Formes de transition....	2

Un séro-diagnostic, fait à l'Institut Pasteur s'est montré positif. Il n'y a pas eu d'inoculation des urines au cobaye.

C'est là l'histoire classique de la spirochétose avec sa courbe de température bien spéciale et c'est parce qu'elle répond au tableau clinique d'une forme moyenne de cette affection que nous avons jugé intéressant de rapporter cette observation relevée à Paris.

Il y avait déjà plusieurs mois que nous poursuivions notre expérimentation dans le laboratoire de M. le Professeur Pettit lorsque le hasard nous permit d'observer un quatrième cas de spirochétose dans le service de notre maître M. Herscher, chez qui nous terminions, à ce moment, notre externat.

Ce malade présenta une spirochétose de forme bénigne mais absolument classique dans son tableau clinique et dans son évolution.

OBSERVATION N° 4

Le nommé... âgé de 27 ans, plombier, a été admis dans le service du Dr Herscher, à l'hôpital Lariboisière, le 7 mars 1932.

Le 1^{er} mars, le malade a ressenti une courbature générale, des douleurs lombaires et thoraciques, des arthralgies, des myalgies.

En même temps, il présenta un état nauséeux qui fut suivi d'un vomissement. Pendant 6 jours, il continue à éprouver une série de malaises, en particulier :

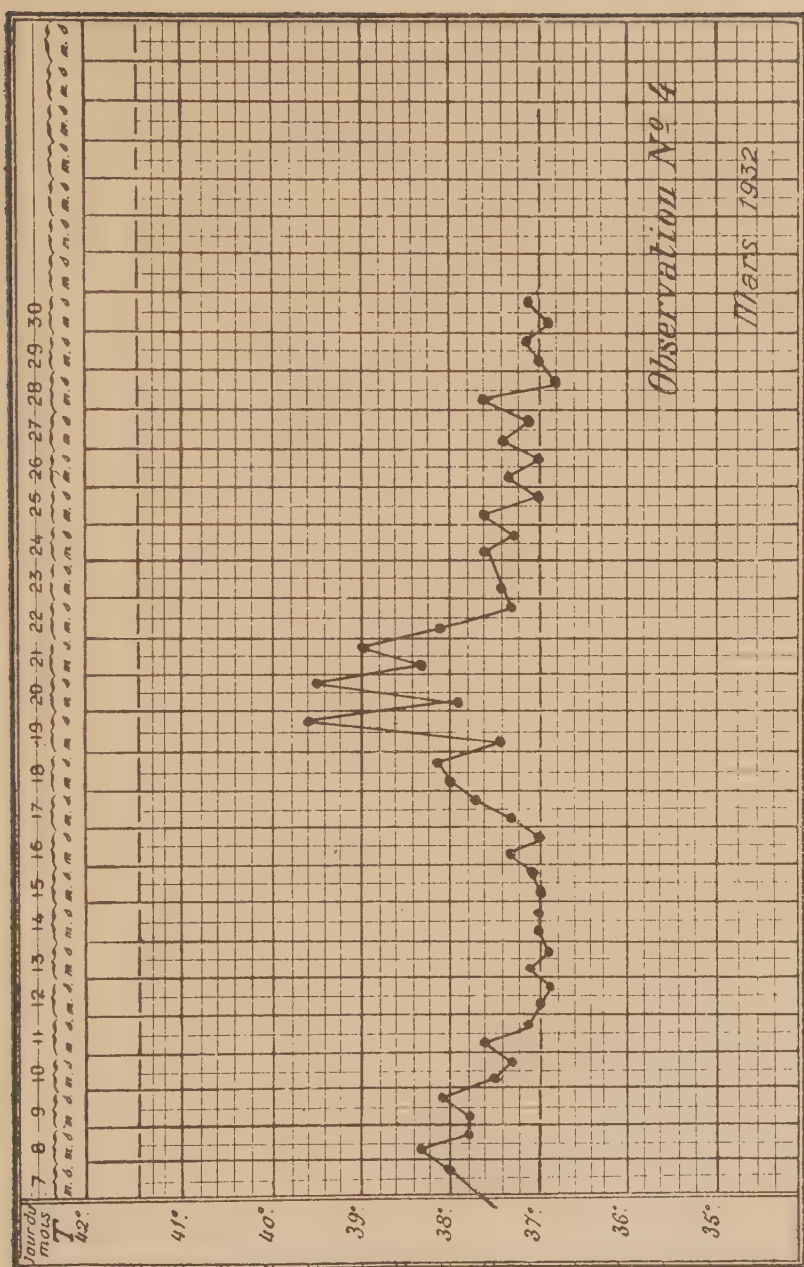
Une céphalagie violente, incessante accompagnée de vertiges entraînant de l'insomnie ;

Un^e épistaxis peu abondante ;

La fièvre est élevée, elle atteint brusquement la veille de son entrée dans le service 39°. Le malade tousse, il présente une expectoration mucopurulente banale, il souffre de la gorge. Sa langue est saburrale, mais il n'accuse aucun trouble gastro-intestinal.

A son entrée dans le service, sa température est à 38°2. La céphalée persiste, il présente à nouveau une légère épistaxis et un vomissement. Sa courbature, ses arthralgies, ont beaucoup diminué d'intensité.

A l'examen, on constate l'existence d'un ictère peu intense, du type ictère catarrhal léger, absolument net au niveau des muqueuses et des conjonctives, mais il n'existe



pas de conjonctivite, pas de photophobie. On note quelques vésicules d'herpès, au niveau des lèvres.

L'abdomen est légèrement ballonné, la fosse iliaque droite sensible à la palpation profonde. Le malade n'a pas eu de diarrhée, il n'est pas constipé. La langue est saburrale, mais humide.

La rate est perceptible sur un travers de main non palpable.

Le foie déborde de trois travers de doigt les fausses côtes. Il est douloureux.

L'examen de l'appareil respiratoire montre un poumon gauche sensiblement normal. A droite, diminution du murmure vésiculaire à la base. Au sommet, respiration rude, avec retentissement de la toux et pectoriloquie.

Cœur normal.

T. A. 14-8 1/2 au Vaquez.

Pouls 78.

Il existe une ébauche de réaction méningée un léger Kernig. Les réflexes sont normaux. Les pupilles réagissent bien à la lumière et à la distance.

Les urines contiennent de l'albumine en grande quantité, ainsi que des pigments biliaires, elles ne contiennent pas de sels biliaires.

Les matières ne sont pas décolorées.

Un dosage d'urée dans le sang fut pratiqué le 9 mars 1932. Il donna un chiffre de 0,85 par litre.

A ce moment, la température oscillait aux environs de 38°. Malade ictérique présentant une néphrite, hépato-néphrite, la recherche d'une spiro-chétose ictéro-hémorragique s'imposait d'autant plus que certains petits signes du début, et en particulier la courbature, la réaction méningée légère, les douleurs thoraciques et lombaires, les arthralgies, l'épistaxis, et à degré moindre, la non-décoloration des matières, venaient donner un appoint à ce diagnostic.

Dès le 4^e jour après son entrée dans le service, la tempé-

rature tombait à 37° et s'y maintint pendant 10 jours. Pendant ce temps, l'ictère persista, peu intense, absolument comparable à un ictère catarrhal léger. Les matières ne furent jamais décolorées. Il n'y eut pas de prurit, pas de bradycardie. Les urines foncées contenaient toujours des pigments biliaires et de l'albumine (0 gr. 25).

Les symptômes méningés avaient duré 48 heures. Une ponction lombaire fut pratiquée onze jours après le début de l'affection. Elle donna les résultats suivants :

Éléments 400 — prédominance des polynucléaires.

Albumine 0,56.

Nous avons pratiqué la séro-diagnostic au laboratoire de M. le Professeur Pettit, le sang ayant été prélevé 9 jours seulement après le début de la maladie.

Celui-ci se montra fortement positif ; le sérum de notre malade agglutinait le spirochète de Inada et Ido à un taux dépassant le 10.000°.

Le même jour, nous examinâmes à l'ultra-microscope, le culot de centrifugation des urines du malade. Nous ne pûmes mettre en évidence de spirochètes. Ce culot de centrifugation dilué dans quelques centimètres cubes d'eau physiologique fut inoculé à deux cobayes, par voie sous-cutanée, ceux-ci ne succombèrent pas.

Enfin, nous avons pratiqué à ce moment, une numération globulaire. Nous reviendrons sur les résultats.

Vingt jours après le début des accidents, quatorze jours après son entrée dans le service, après une période d'apyrexie de dix jours, la température remonte à 39°5 ; elle oscille durant quatre jours entre 38° et 39°.

A ce moment, nous avons prélevé 5 centimètres cubes de sang par ponction veineuse à notre malade et nous les avons inoculés par voie intra-péritonéale à un cobayé qui a survécu.

Cette rechute thermique s'est accompagnée d'une légère reprise de l'ictère, mais le chiffre d'urée sanguine qui était

redescendu à 0 gr. 40 n'a pas présenté de modifications.

Trois jours plus tard, la température était de nouveau à 37°. Elle n'est pas remontée depuis. L'ictère avait complètement disparu 23 jours après le début de son apparition. En même temps, les urines étaient redevenues de couleur normale, elles contenaient encore de l'albumine (0 gr. 25), plus de pigments, mais des sels biliaires. Pas de modification du chiffre d'urée sanguine qui demeurait à 0 gr. 40.

Le malade quitta le service, guéri, le 3 avril 1932, près d'un mois après son entrée. Il avait été mis successivement au régime lacté, puis lacto-végétarien, la guérison ayant été obtenue sans le secours d'aucune autre médication que l'urotropine et le calomel à faible dose. Mais, à sa sortie de l'hôpital, il restait fatigué et anémié.

Des numérations globulaires pratiquées à diverses périodes de la maladie donnèrent les résultats suivants :

Le 11 mars 1932 :

Hématies.....	3.650.000	Hémoglobine.....	60%
Leucocytes			11.000
— Polynucléaires neutrophiles			55
Polynucléaires éosinophiles			2
— Polynucléaires basophiles			1
— Mononucléaires grands ..			6
— Mononucléaires moyens..			29
— Mononucléaires petits ...			0
— Lymphocytes			5
— Formes de transition....			2

Le 16 mars 1932 :

Hématies	3.272.000
Leucocytes	16.500
— Polynucléaires neutrophiles	75

— Polynucléaires éosino-	
philes.....	0
— Polynucléaires basophiles	0
— Mononucléaires grands ..	11
— Polynucléaires moyens ..	7
— Polynucléaires petits	5
— Lymphocytes	2

Le 22 mars 1932 :

Hématies	3.400.000
Leucocytes	12.000
— Polynucléaires neutro-	
philes	68
— Polynucléaires éosino-	
philes	2
— Polynucléaires basophiles	0
— Mononucléaires grands ..	12
— Mononucléaires moyens..	5
— Mononucléaires petits ...	8
— Lymphocytes	5

Le 2 avril 1932 :

Hématies	3.300.000
Leucocytes	10.200
— Polynucléaires neutro-..	
philes	72
— Polynucléaires éosino-	
philes	1
— Polynucléaires basophiles	0
— Mononucléaires grands ..	12
— — moyens	12
— — petits	7
— Lymphocytes.....	1

L'étiologie de cette spirochétose peut vraisemblablement être rattachée au métier de notre malade. Comme plombier, il descendait fréquemment dans les caves pour effectuer des réparations. C'est ainsi qu'il avait travaillé dans

une cave une quinzaine de jours ayant l'apparition des accidents, cave dans laquelle fut constatée l'existence de rats.

Par ailleurs, relevons seulement dans des antécédents de notre malade, l'existence d'une imprégnation bacillaire, expliquant les signes d'auscultation, et un léger degré d'éthylisme.

EN RÉSUMÉ : Spirochétose ictéro-hémorragique bénigne, mais à forme normale, à rechute. Hépatonéphrite avec anémie et réaction méningée, dont l'étiologie a été confirmée par le séro-diagnostic précocement et fortement positif.

Nous voulons insister sur un certain nombre de points qui nous paraissent dignes d'intérêt :

1^o *L'étiologie* : sur quatre observations, trois de nos malades ont été en contact direct ou indirect avec des rats.

2^o On retrouve dans cette observation, un certain nombre de signes qui, constatés dans les premiers jours de la maladie, ont orienté le diagnostic.

Une courbature générale, des douleurs lombaires et thoraciques, des arthralgies, des myalgies ;

Une céphalée violente ; une épistaxis ; de l'herpès.

3^o Le syndrome méningé était net dès le début de l'affection bien que n'ayant duré que 48 heures et bien qu'il fût peu intense. L'examen du liquide céphalo-rachidien a donné les chiffres suivants :

400 éléments

0 gr. 56 d'albumine.

4^o Rechute thermique sans modification du chiffre de l'urée sanguine s'accompagnant d'une légère re-

prise de l'ictère, lequel conserva toujours le type ictère catarrhal.

5° Anémie précoce survenant dès le début de la deuxième semaine, persistante à la sortie du malade, à ce moment très asthénisé, plus d'un mois après le début de l'affection.

6° Les matières ne furent jamais décolorées.

7° Séro-diagnostic très précocement et fortement positif puisque neuf jours seulement après le début de la maladie le sérum de notre malade agglutinait le spirochète de l'ictère hémorragique au 1/10000.

8° Échecs dans les autres procédés employés habituellement pour déceler le spirochète — Examen à l'ultra — Inoculation du culot de centrifugation des urines au cobaye — Inoculation du sang au cobaye — Échecs sur lesquels nous reviendrons.

Lorsque nous sommes allés trouver M. le Professeur Pettit au mois d'octobre 1931, notre but était modeste. Nous pensions qu'il nous permettrait d'inoculer un certain nombre de cobayes chez lesquels nous pourrions suivre les modifications sanguines. Nous nous en remettions, du reste, entièrement à lui pour nous fixer le travail qu'il jugerait utile.

Ce fut pour nous une grande joie lorsqu'il nous conseilla d'étudier la spirochétose expérimentale du singe. Nous nous mîmes aussitôt au travail sous la direction aussi éclairée que dévouée de M^{lle} Erber. Ce sont les résultats d'un travail poursuivi quotidiennement pendant cinq mois que nous allons exposer dans cette deuxième partie.

SPIROCHETOSE ICTÉRO-HÉMORRAGIQUE EXPÉRIMENTALE DU SINGE

La spirochétose ictéro-hémorragique expérimentale du singe n'avait été étudiée que par un petit nombre d'auteurs.

Louis Martin et A. Pettit n'avaient pas réussi à infecter ces animaux, mais ne considéraient pas la question comme tranchée.

D'après Huebener et Reiter, l'inoculation de virus au singe est suivie simplement de fièvre qui cède rapidement.

P. Noc dit avoir obtenu la mort d'un Patas (ictère et spirochètes dans le sang) après inoculation de 3 à 4 centimètres cubes d'organes de rats.

Par la suite, Stefanopoulo rapporte (Janvier 1921) l'observation d'un macacus sinicus qui, ayant reçu dans le coelome les trois quarts d'un foie prélevé sur un cobaye mort de spirochétose ictéro-hémorragique, aurait présenté, cinq jours plus tard, de la fièvre, de l'ictère et par la suite une réaction des agglutinines positive, l'animal ayant guéri, sans que l'on puisse à aucun moment mettre en évidence de spirochètes par aucun des procédés habituels.

Nous avons repris l'étude de la spirochétose expérimentale du singe.

Les singes qu'avait mis à notre disposition le Professeur Pettit, des *macacus cynomolgus*, qui lui avaient déjà servi pour ses études sur la polyomyélite, pesaient de un à deux kilogs.

Nos expériences ont porté sur douze singes.

Nous avons pris chaque jour la température de nos animaux, nous avons pratiqué chaque jour une formule sanguine et une numération globulaire ; nous suivions les modifications cliniques qui se produisaient, perfectionnant pour chaque animal nos moyens d'examen par l'expérience que nous avions acquise par l'étude de l'animal précédent.

Les spirochètes que nous avons inoculés à nos singes provenaient de deux sources :

1^o Des cultures de spirochète ictéro-hémorragique qui sont entretenues depuis 16 années dans le laboratoire et qui servent régulièrement pour pratiquer des séro-diagnostic de malades, l'Institut Pasteur recevant des différents hôpitaux de Paris, de diverses régions de France ou de villes de l'étranger, plusieurs tubes de sang à examiner chaque semaine.

2^o Nous pouvions nous servir aussi du produit de broyage du foie de cobaye spirochétosique, soit que l'on sacrifie l'animal au moment de son agonie, soit qu'on prélève le foie du cobaye immédiatement après sa mort ; dans ces deux cas, l'animal doit présenter non seulement les lésions macroscopiques caracté-

ristiques de la maladie, mais encore l'examen à l'ultra-microscope d'un frottis du foie doit y montrer la présence de nombreux spirochètes.

Il y a dans le prélèvement des précautions à prendre, nous y reviendrons.

A cette période, qui était celle du début de nos recherches, nous avons naturellement employé ce qu'il y avait de plus simple, de plus maniable, *la culture*.

Quelle voie d'introduction allons-nous choisir ?

Nous choisîmes, là encore, celle qui nous parut la plus active, tout en étant de technique facile, la voie intra-péritonéale. Notre premier animal, un macacus cynomolgus de 1 kg. 200 fut inoculé le 7 décembre 1931.

Pour pratiquer dans de bonnes conditions l'inoculation par voie intra-péritonéale l'animal doit être fixé sur la table d'expérience, couché sur le dos.

Notre premier singe reçut, par cette voie 10, centimètres cubes de culture de spirochète ictero-hémorragique, avec les précautions d'asepsie habituelles.

Avant l'inoculation, nous avons vérifié la richesse de cette culture en examinant une goutte à l'ultra-microscope. Nous avons constaté la présence de nombreux spirochètes animés de mouvements actifs. Les résultats de l'inoculation de cette culture à de nombreux cobayes nous ont montré, par la suite, que cette culture était en réalité peu virulente.

Nous n'avions pratiqué sur notre singe aucun examen préliminaire ; nous n'avions pas pris sa température, nous n'avions pas prélevé de sang pour numération globulaire, formule sanguine ou séro-diagnostic.

Dès le lendemain, nous avons pratiqué sur ce singe divers examens, que nous avons ensuite répétés tous les jours.

L'animal capturé dans sa cage, fixé sur une table, on prend sa température. Dès maintenant, nous voulons signaler quelques points de cette opération, qui paraît de prime abord, si élémentaire, et qui peut être cause d'erreur.

Le thermomètre employé est un thermomètre à maxima identique à celui dont nous nous servons pour nos malades.

1° La température d'un singe présente suivant chaque animal, des différences appréciables.

Dans le plus grand nombre de cas, elle oscille entre 38° et 39° (moyenne : 38°7), température ne présentant pas de grandes oscillations diurnes et semblable dans sa courbe à celle d'un humain.

Plus rarement (5 cas), mais il est vrai, chez des petits singes, fatigués, peu agiles, elle oscille entre 37° et 38°.

Ainsi la température étant sujette à des modifications individuelles, il est nécessaire de la prendre au moins pendant 48 heures avant toute inoculation, pour pouvoir apprécier par la suite ses modifications.

2° Un effort, une course violente, sont susceptibles d'élever la température d'un homme de quelques

dixièmes de degré, voire même d'un degré. Lorsqu'on tente de s'emparer d'un singe dans sa cage, il se sauve, fuit devant la main qui cherche à le saisir ; même lorsqu'il s'agit d'un petit singe ce n'est souvent qu'après une assez vive résistance que l'on peut l'immobiliser. Sa température s'élève plus ou moins, suivant que l'animal est capturé plus ou moins rapidement. Nous l'avons constaté à plusieurs reprises.

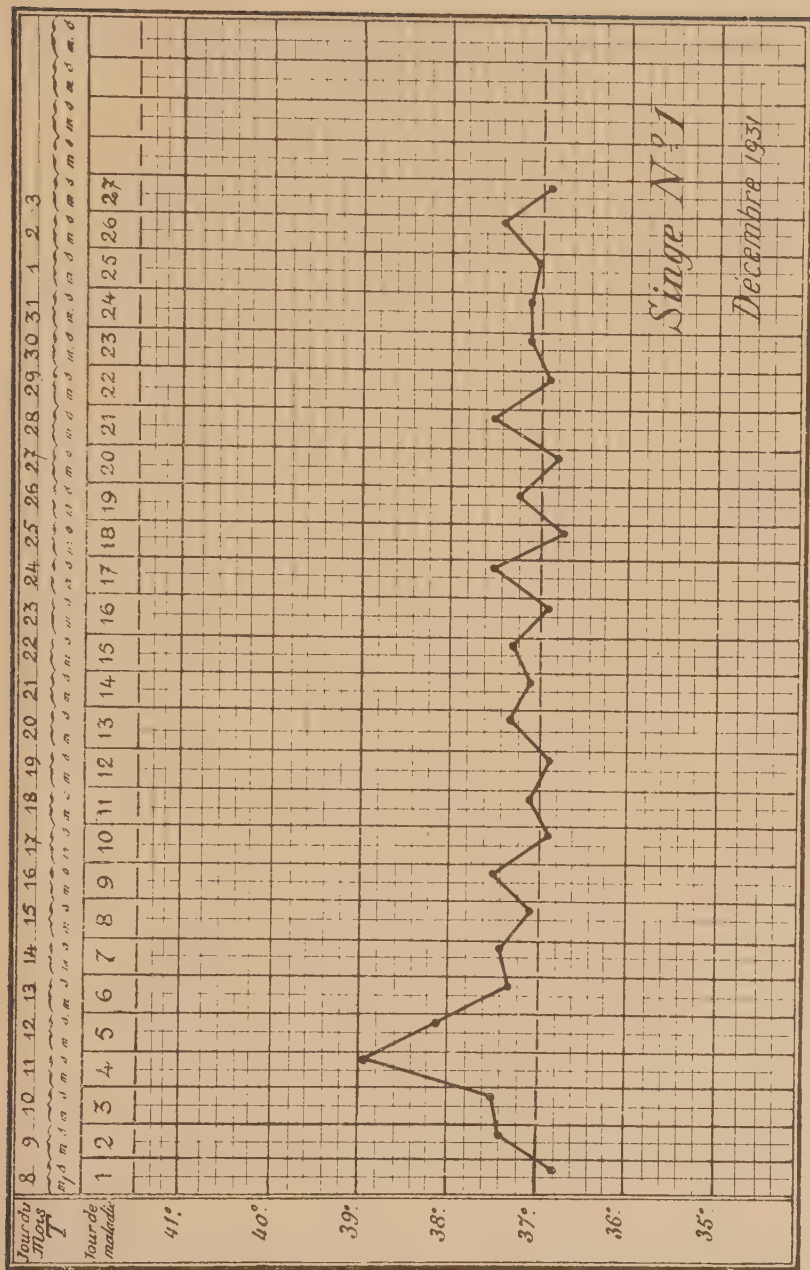
3^o Un singe présente, comme l'enfant, une grande surface par rapport à son volume. Si l'on attache un singe sur une table de telle façon qu'il ne puisse plus remuer, il se refroidit rapidement, sa température baisse régulièrement, d'autant plus vite que l'animal est plus petit. Suivant le moment où l'on prendra la température, elle sera différente ; c'est un autre fait que nous avons vérifié.

4^o Il faut introduire le thermomètre avec douceur, nous insistons sur ce point, rien n'est plus facile à perforer qu'un rectum de singe.

Il faut éviter de même tout mouvement brutal de l'animal qui viendrait embrocher sa paroi rectale sur le thermomètre.

Il faut enfoncer le thermomètre « avec douceur », bien que le singe contracte son sphincter, au moins jusqu'à la graduation 36 ; 37 serait mieux, s'il pénètre facilement.

Dans tous les cas, il faut opérer identiquement à chaque examen. A cette seule condition, les chiffres trouvés seront comparables entre eux.



EN RÉSUMÉ : connaître la température antérieure de l'animal, avant l'inoculation.

L'attraper le plus rapidement possible.

L'attacher sur la table d'expérience.

A ce moment seulement prendre sa température.

Ne jamais laisser un animal immobile trop longtemps.

La température de notre premier singe oscilla entre 37° et 38° les 3 jours qui suivirent l'inoculation :

36°8

37°4

37°6

Le quatrième jour, brusquement, elle atteint 39°, le cinquième elle est à 38°2, puis revient ensuite à la normale.

Nous avons continué pendant trois semaines, à prendre la température, sans jamais noter de nouveau crochet thermique.

Cliniquement, notre singe n'a présenté aucun symptôme appréciable de spirochétose ictéro-hémorragique. En particulier, il a constamment conservé sa vivacité, n'a jamais présenté d'ictère ni d'hémorragie.

Dès le début, nous avons cherché à apprécier cliniquement les modifications qui pouvaient survenir dans le volume du foie ou de la rate. Nous n'en n'avons pas constaté chez notre premier singe.

A cet effet, aux moyens cliniques habituellement employés (palpation, percussion), nous avons ajouté la méthode phonendoscopique, rarement employée,

mais dont nous avons constaté l'intérêt dans le service de notre maître, M. le Professeur Lian. Ce procédé ne fait qu'ajouter à la palpation et à la percussion le troisième acte, peut-être le plus sensible du clinicien : l'auscultation. Ces trois manœuvres nous ont fourni des résultats qui nous ont paru satisfaisants.

Enfin, nous avons pratiqué chaque jour un examen de sang : formule sanguine et numération globulaire. Le sang étant prélevé par coupure du lobule de l'oreille aux ciseaux.

Nous reviendrons dans un chapitre d'ensemble sur les modifications sanguines que nous avons observées chez les animaux en expérience. Nous verrons qu'elles tirent toute leur importance du fait qu'elles sont comparables aux résultats qu'avait obtenus Bablet dans ses travaux sur les modifications sanguines du cobaye spirochétosique, résultats que nous avons nous-même vérifiés par la suite.

Nous nous contenterons de signaler actuellement que nous avons constaté une hyperleucocytose dès le deuxième jour avec polynucléose, et une légère anémie, atteignant son maximum le sixième jour, revenant à la normale le neuvième jour.

Voici le détail de ces examens :

Le 8 décembre 1931 :

Hématies	4.800.000
Leucocytes	10.000
Polynucléaires neutrophiles	61
— basophiles.....	61
— éosinophiles.....	0

Lymphocytes	37
Moyens mononucléaires.....	2
Grands mononucléaires.....	2

Le 9 décembre 1931 :

Hématies	4.720.000
Leucocytes	15.000
— Polynucléaires	77
— Lymphocytes	19
— Moyens mononucléaires..	2
— Grands mononucléaires..	1
— F. transition	1

Le 10 décembre :

Hématies	4.560.000
Leucocytes	16.000
— Polynucléaires	83
— Lymphocytes	13
— Moyens mononucléaires..	2
— Grands mononucléaires	0
— F. transition	2

Le 14 décembre :

Hématies	4.000.000
Leucocytes	18.000
Polynucléaires.....	84
Lymphocytes	14
Moyens mononucléaires.....	0
Grands mononucléaires	0
F. transition	2

Le 15 décembre :

Hématies	4.500.000
Leucocytes	12.000
Polynucléaires.....	38
Lymphocytes	53
Moyens mononucléaires.....	6
Grands mononucléaires	0
F. transition	3

Le 16 décembre :

Hématies	4.720.000
Leucocytes	12.000
Polynucléaires.....	47
Lymphocytes	47
Moyens mononucléaires.....	4
Grands mononucléaires	0
F. transition	6

Le 17 décembre :

Hématies	4.600.000
Leucocytes	12.000
Polynucléaires.....	62
Lymphocytes	27
Moyens mononucléaires.....	3
Grands mononucléaires	1
F. transition	4

Le 18 décembre :

Hématies	4.810.000
Leucocytes	11.000
Polynucléaires.....	59
Lymphocytes	39
Moyens mononucléaires.....	2
Grands mononucléaires	0
F. transition	0

Enfin, un séro-diagnostic a été pratiqué le 12 janvier 1932 soit 56 jours après l'inoculation. Il s'est montré positif jusqu'au 1/50.000°.

Nous avons dit que nous n'avions pas pratiqué de séro-diagnostic chez ce singe avant l'inoculation, nous l'avons fait chez tous nos autres animaux par la suite. Dans un très petit nombre de cas le sérum de singe agglutine à l'état normal le spirochète de l'ic-

tère hémorragique mais à taux toujours très faible.

Nous étudierons dans un chapitre d'ensemble le séro-diagnostic du singe et les résultats auxquels il nous a conduits.

Le sang, pour le séro-diagnostic, était prélevé par ponction veineuse aseptique. L'animal étant attaché dans la position ventrale, sur un plan incliné, la tête en haut, la ponction était faite à la partie postérieure de la jambe.

Ce procédé nous a permis de recueillir une quantité de sang variable (de 2,5 cc. à 6 centimètres cubes) suffisante pour pratiquer le séro-diagnostic mais qui ne nous a pas permis de suivre les modifications du chiffre de l'urée sanguine au cours de la maladie (chez 2 de nos singes, cette réaction ayant pu être réalisée, a donné un chiffre moyen de 0,27 gr. par litre).

Nous nous proposons de même de pratiquer des examens chimiques et cytologiques d'urines et d'inoculer ces mêmes urines à d'autres animaux.

Deux facteurs nous en ont empêché :

1^o La petite quantité d'urine émise par nos animaux (animaux de 1 à 2 kilogrammes buvant peu).

2^o La difficulté de recueillir les urines.

Un seul procédé nous a paru possible ; le sondage, encore qu'il soit très difficile à réaliser, l'orifice uréthral d'un singe de cette taille n'étant guère accessible aux sondes habituellement employées.

Tout récemment, cependant, nous avons pu nous procurer des sondes d'un calibre qui nous permettra

de pratiquer cette épreuve dans des conditions satisfaisantes.

Aussi, lorsque nous parlerons ultérieurement de « recherches de spirochètes dans l'urine, d'inoculation d'urine de singe au cobaye », il s'agira d'urines recueillies, le plus aseptiquement possible, à l'aide d'une pipette, dans le plateau où par hasard notre singe aura uriné. Ce procédé, suffisant pour la recherche directe des spirochètes, nous a permis aussi d'inoculer des cobayes, mais ne nous a jamais fourni assez d'urines pour pratiquer des examens chimiques, et nous dirons cependant plus loin, l'intérêt que présenterait cet examen chez le singe.

C'est plus en effet dans les urines que sur les téguments ou les conjonctives que l'on pourrait mettre en évidence l'ictère du singe.

EN RÉSUMÉ : Inoculation le 7 décembre 1931, avec 10 centimètres cubes de culture de spirochète ictéro-hémorragique, intra-péritonéale.

Température oscille entre 37° et 38° les 3 premiers jours, le 4^e jour, 39°.

Revient ensuite à la normale.

N'a jamais présenté aucun signe clinique appréciable de spirochétose ictéro-hémorragique, pas de modification de volume du foie ni de la rate.

Examens de sang :

Hyperleucocytose le 2^e jour, avec polynucléose.

Légère anémie, maxima le 6^e jour.

Disparaissant dès le 9^e jour.

Séro-diagnostic :

Non pratiqué avant inoculation.

Positif le 12 janvier 1932, au 50.000°.

L'animal est encore actuellement vivant et doit servir à d'autres recherches.

Les examens que nous avons pratiqués depuis un mois sur ce premier singe et les résultats obtenus nous encouragèrent à étendre nos études à d'autres sujets.

Le 4 janvier 1932, nous entreprîmes l'examen de trois nouveaux singes.

Depuis le 28 décembre 1931, c'est-à-dire durant les 8 jours qui ont précédé l'inoculation, nous avons pris la température de ces animaux. Elle oscillait entre 38°3 et 38°6. Nous avons prélevé du sang pour pratiquer un séro-diagnostic ; nous reviendrons ultérieurement sur les résultats trouvés.

Cette fois encore, nous avons employé comme agent d'inoculation la culture de *spirocheta ictero-hemorrhagiae*, souche analogue à celle employée le mois précédent, mais, cette fois, par des voies différentes : la voie intra-hépatique et la voie intra-cérébrale qui nous paraissaient susceptibles d'être plus actives que la voie intra-péritonéale.

Enfin, nous décidions de garder et de suivre l'un de nos trois singes à titre de témoin, en pratiquant chez lui quotidiennement les mêmes examens que chez les deux singes inoculés.

C'est dans ces conditions que nous avons, le 4 janvier 1932, inoculé des *Macacus cynomolgus* de 2 kgs 200

et 2 kgs 100, en gardant un troisième de 1 kgs 500, comme témoin, ces animaux ayant servi précédemment au titrage de sérum anti poliomyélitique.

L'inoculation à un singe d'une *culture* par *voie intra-cérébrale* est aisée à réaliser. Pratiquée par un expérimentateur averti, elle est, dans la règle, bien tolérée par l'animal.

Dans une nouvelle série d'expériences, nous avons tenté l'inoculation intra-cérébrale de *broyage de foie de cobaye spirochétosique sacrifié*. Nos animaux ont tous succombé ; nous y reviendrons, et nous dirons quelles sont à notre avis, les raisons de cet échec.

L'inoculation intra-cérébrale a été chaque fois pratiquée par M^{lle} Erber, qui a acquis par de nombreuses inoculations intra-cérébrales de virus de la poliomyélite à des singes, une habileté et une sûreté qui réduisaient au minimum nos chances d'insuccès.

TECHNIQUE DE L'INJECTION : L'animal est attaché dans le décubitus dorsal sur la table d'expérience, la tête solidement maintenue (par un aide) en flexion.

On pratique successivement à travers la peau qui recouvre la boîte crânienne (à l'aide d'un fer rougi au bec Bunsen) et à travers la boîte osseuse (à l'aide d'un perforateur identique à celui employé en chirurgie humaine) un orifice de 1 à 2 millimètres de diamètre, permettant l'introduction d'une aiguille d'un calibre analogue à celles habituellement employées pour pratiquer une injection intra-veineuse, montée sur

une seringue banale en verre de 2 centimètres cubes.

L'aiguille pénètre facilement dans la matière cérébrale, on l'enfonce perpendiculairement de 1 cm. 5 à 2 centimètres, la boîte crânienne ayant une épaisseur de 2 mm. 1/2 à 5 millimètres. Le point choisi pour l'injection est situé à 1 centimètre en dehors de la ligne médiane pour éviter les sinus veineux à 1 centimètre en dedans de la suture occipito pariétale.

Il faut pousser très doucement l'injection, la substance nerveuse étant facilement dilacérable.

L'aiguille retirée, on pose sur le cuir chevelu une agrafe pour éviter l'écoulement constant de liquide céphalo-rachidien. L'animal supporte parfaitement l'injection. Libéré de ses liens, il retourne jouer dans sa cage.

C'est ainsi que fut inoculé le 4 janvier 1932, un macacus cynomolgus, vigoureux singe de 2 kgs 300. Ainsi que nous l'avons dit plus haut, nous avons suivi cet animal plusieurs jours avant de pratiquer l'injection.

Nous avons pris sa température chaque jour, depuis le 26 décembre. Elle se maintenait entre 38°3 et 38°5.

Nous avons prélevé du sang, en vue de pratiquer un séro diagnostie, une numération globulaire et une formule sanguine.

Cliniquement, le foie ne dépassait pas le rebord costal, la rate n'était pas perceptible.

Notre singe reçut 1/2 centimètre cube de culture par voie cérébrale.

La culture employée était la même que celle qui nous avait servi un mois plus tôt pour inoculer notre premier singe, et qui avait été repiquée. Nous avons constaté à l'ultra-microscope au moment de l'injection, l'existence de nombreux spirochètes par champ.

Le même jour, nous inoculions 4 cobayes avec la même culture.

Le 1^{er} par voie intra-cérébrale avec quelques gouttes de culture.

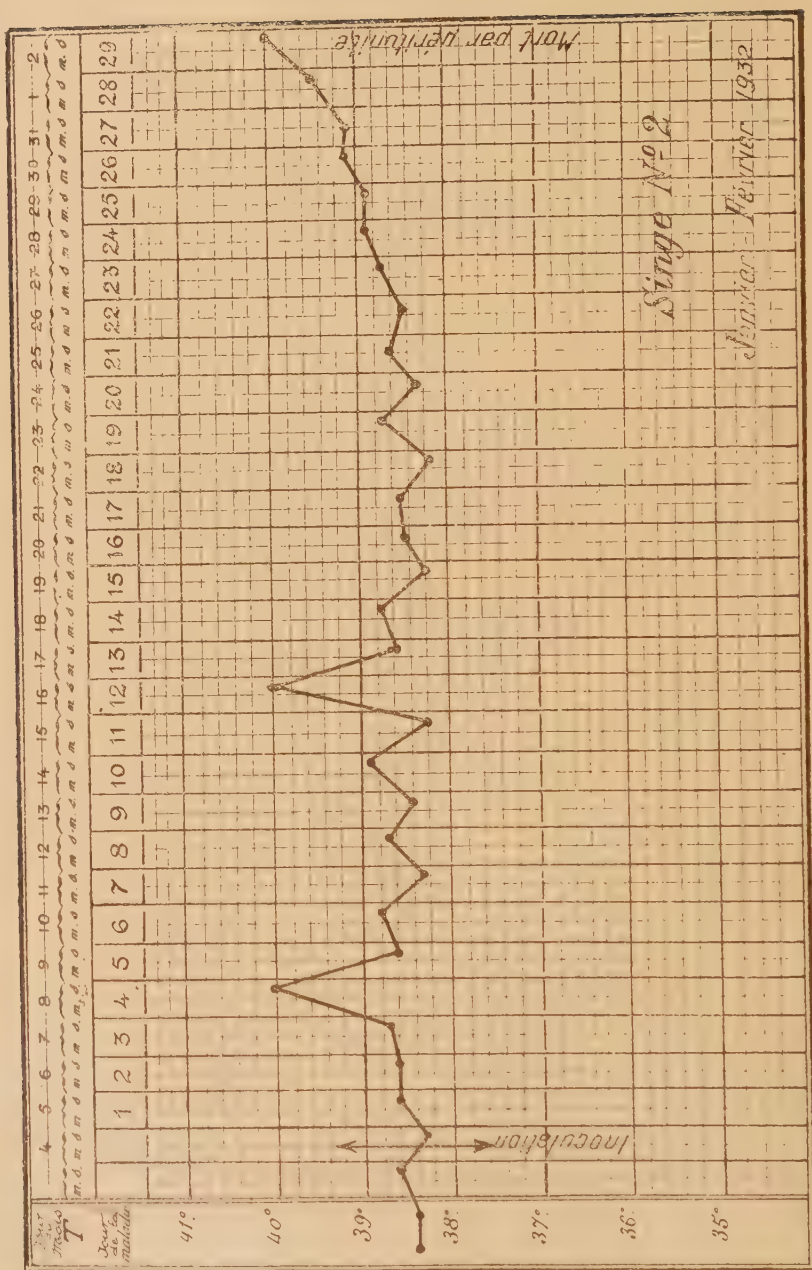
Le 2^e par voie sous-cutanée avec 2 centimètres cubes de culture.

Le 3^e par voie intra-hépatique avec 1 centimètre cube de culture.

Le 4^e par voie intra-péritonéale avec 2 centimètres cubes de culture.

Nous nous proposons de reprendre plus loin, en un chapitre d'ensemble, les résultats que nous avons obtenus chez les 40 cobayes que nous avons inoculés successivement.

Signalons, dès maintenant, que 2 seulement des cobayes inoculés moururent des suites de l'inoculation, spirochètosiques, sans toutefois qu'aucun des deux présentât d'ictère. Les deux autres furent sacrifiés plusieurs semaines plus tard, sans avoir jamais accusé de réaction. Or, le cobaye est l'animal de choix pour l'inoculation de *spirocheta ictéro-hémorragiae* ; l'injection par voie intra-péritonéale de 2 centimètres cubes de culture virulente, entraîne la mort du cobaye en 6 à 8 jours, avec ictère, hémorragies, et spirochètes dans le foie.



C'est dire dès maintenant que, alors que nous pensions qu'il s'agissait d'une culture virulente, les résultats obtenus en injectant cette même culture au cobaye, venaient infirmer notre première opinion, ce qui se trouva nettement confirmé par la suite.

Les 3 jours qui suivirent l'inoculation intra-cérébrale de culture, la *température* de notre singe oscilla entre 38°5 et 38°8. Le *quatrième jour* ; la courbe de température présenta un *crochet*, atteignant 39°8, le cinquième jour elle revenait à la normale, se maintenait entre 38° et 39° jusqu'au 12^e jour, date à laquelle elle présente un *second crochet* à 39°9. Dès le lendemain, elle redevenait normale, se maintenant entre 38° et 39° jusqu'au 24^e jour. A ce moment, la température monta progressivement, atteignit 40°, et le 30^e jour après l'inoculation l'animal succombait amaigri et cachectique.

CLINIQUEMENT, l'animal n'avait présenté aucun symptôme appréciable de spirochétose ictéro-hémorragique ; l'injection intra-cérébrale ne fut suivie à aucun moment, de troubles nerveux.

Le *foie* augmenta de volume les 2^e et 3^e jours après l'inoculation ; son rebord était nettement perceptible, dépassant le rebord costal de 3 travers de doigt le 4^e jour. Il revint ensuite à la normale, et n'était plus perceptible lorsque l'animal mourut.

A aucun moment, il ne présenta d'ictère ou d'hémorragie. Signalons seulement l'apparition d'une ecchymose péri-orbitaire gauche le 4^e jour, d'une ecchymose sous-angulo-maxillaire le 8^e jour.

L'animal conserva d'abord un bon état général. Le 20^e jour, il commença à maigrir, ne pesant plus que 1K.,500 au moment de sa mort.

Nous avons pu, à plusieurs reprises, recueillir des urines, par le procédé signalé au début de cet exposé. A aucun moment, nous ne pûmes mettre en évidence la spirochéturie, mais nous étions dans de mauvaises conditions expérimentales, la quantité recueillie étant insuffisante pour être centrifugée.

Nous avons pratiqué chaque jour une numération globulaire et une formule sanguine. Notre singe n'a présenté à aucun moment, de diminution du nombre de ses hématies. Signalons seulement l'existence, les jours qui suivirent l'injection, d'une hyperleucocytose, avec polynucléose.

Le taux de l'urée sanguine, qui était de 0,27 avant l'inoculation, était de 0,30 le 20^e jour.

Le séro-diagnostic pratiqué dans le sang prélevé avant inoculation s'est montré négatif. Le sérum obtenu 21 jours après l'inoculation agglutinait le *spirocheta ictero-hemorragiae* à un taux atteignant jusqu'au 1/20.000. Il était négatif au 1/50.000.

A l'autopsie, pratiquée 10 heures après la mort, nous n'avons trouvé aucune des lésions habituellement constatées chez l'animal mort de spirochérose ictéro-hémorragique, en particulier, pas d'ictère, pas d'hémorragies, pas de spirochètes dans le foie ni le cerveau. Nous pûmes vérifier ainsi que l'injection de culture n'avait entraîné ni hémorragie, ni destruction de la substance cérébrale, mais on

reconnaissait parfaitement le trajet de l'aiguille à travers le tissu nerveux.

L'animal avait succombé à une péritonite aiguë à point de départ rectal. Il existait en effet, une perforation du rectum. Quelques jours auparavant, un aide bénévole avait bien voulu placer et maintenir le thermomètre tandis que nous maintenions le singe que nous n'avions pas attaché. La mort de l'animal était donc purement accidentelle.

EN RÉSUMÉ : singe n° 1 de la 1^{re} série :

Inoculation le 4 janvier 1932 avec 0cm³₅ de culture intra-cérébrale.

Température, oscille entre 38°₅ et 38°₉, les 3 premiers jours. Le 4^e jour 39°₈, revient ensuite à la normale.

Le 12^e jour 39°₉, puis revient à la normale.

Le 24^e jour la température monte progressivement, atteint 40°.

Le 30^e jour, mort de l'animal cachectique.

AUTOPSIE : Aucune lésion de spirochétose ictéro-hémorragique.

Péritonite aiguë généralisée à point de départ dans le petit bassin (perforation du rectum).

Pas de spirochètes dans le foie ni le cerveau.

L'animal n'a jamais présenté aucun signe cliniquement appréciable de spirochétose ictéro-hémorragique.

Signalons l'augmentation de volume du foie.

Pas d'anémie. Hyperleucocytose avec polynucléose.

SÉRO-DIAGNOSTIC :

Avant inoculation, négatif.

Après inoculation, le 25 janvier, positif au 20.000^o, négatif au 50.000^o.

Lorsque nous avons inoculé par voie intra-cérébrale le singe n^o 1 de la première série, dont nous venons de rapporter l'observation, nous avons le même jour injecté un second animal par voie intra-hépatique avec la même culture.

Nous choisissons cette fois la voie intra-hépatique la considérant comme une des plus actives.

Inoculation facile à réaliser, le singe étant maintenu dans le décubitus latéral gauche, nous enfonçons une aiguille perpendiculairement de 3 à 4 centimètres un peu en avant de la ligne axillaire, à 2 centimètres environ au-dessus du bord inférieur du gril costal.

Il est facile, au moment où l'on pousse l'injection, de reconnaître que l'aiguille a pénétré dans le parenchyme hépatique ; le piston de la seringue présente au doigt une résistance bien spéciale. Nous avons eu l'occasion, ultérieurement, de vérifier à l'autopsie sur un autre singe et sur de nombreux cobayes, qu'on ne pouvait, en employant cette technique, manquer de pénétrer dans l'organe.

AVANT INOCULATION. — Nous avons pris la température de notre animal chaque jour, depuis le 26 décembre ; elle se maintenait entre 38^o et 39^o. Nous avons prélevé du sang afin de pratiquer un séro-diagnostic, une numération globulaire, une formule sanguine.

Cliniquement, le foie ne débordait pas le rebord costal, la rate n'était pas perceptible.

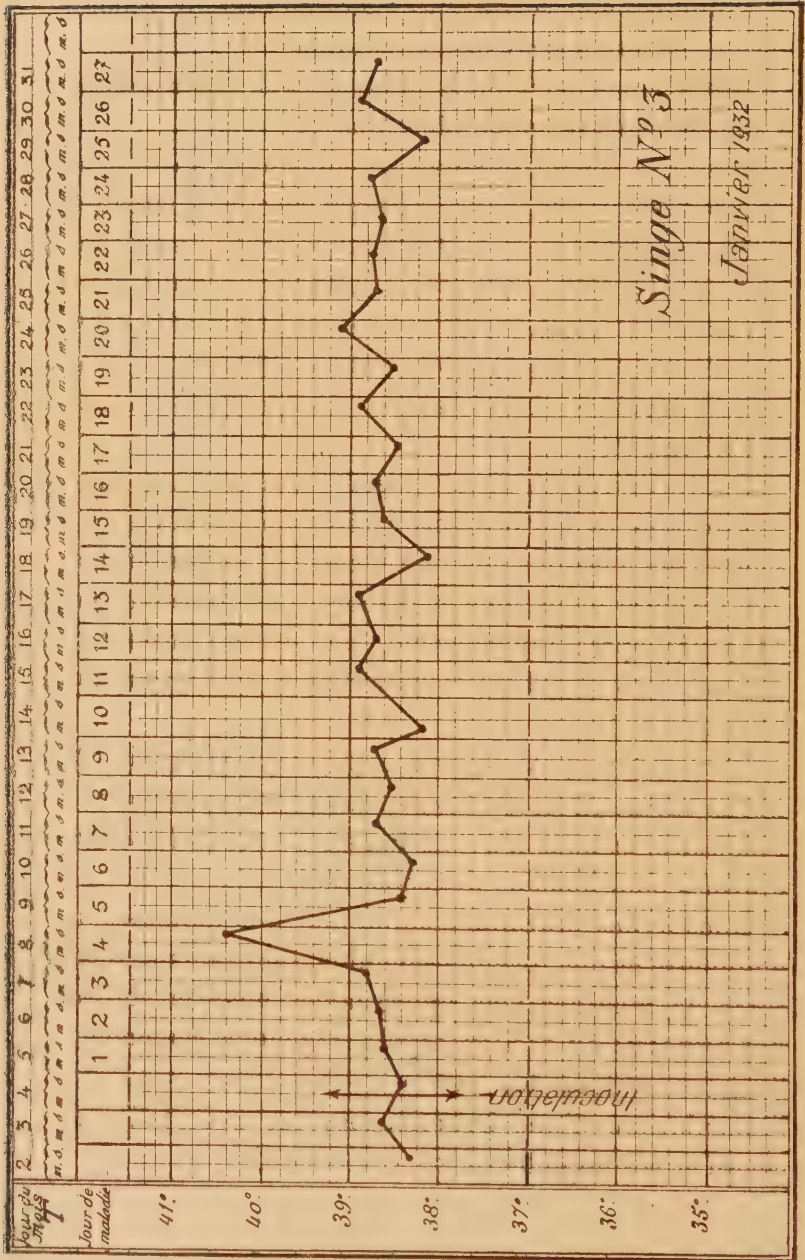
Notre singe reçut le 4 janvier 1932, 1 centimètre cube de culture intra-hépatique. .

Les trois jours qui suivirent l'injection, la température resta stationnaire. Elle demeura en plateau à 38°5. *Le quatrième jour* : l'animal présenta un crochet thermique à 40°5. Le lendemain, la température était revenue à la normale. Elle demeura entre 38° et 39° durant un mois, sans avoir jamais présenté de nouveaux crochets. L'animal est encore bien portant actuellement.

CLINIQUEMENT : Il ne présenta aucun symptôme appréciable de spirochétose ictéro-hémorragique. De même que chez le singe précédent, le foie commença à augmenter de volume le 2^e jour après l'inoculation. 11 jours après l'inoculation, on pouvait aisément accrocher son bord inférieur à 3cm.5 au-dessous du rebord costal.

L'animal ne présenta ni ictère, ni hémorragie. A aucun moment, nous n'avons mis en évidence la spirochéturie et nous n'avons jamais pu recueillir assez d'urines pour inoculer des cobayes.

Nous avons pratiqué chaque jour une numération globulaire et une formule sanguine, sans jamais constater de modifications appréciables dans le chiffre des hématies ou des leucocytes. Signalons seulement l'existence dans les premiers jours qui suivirent l'inoculation, d'une hyperleucocytose avec polynucléose et éosinophilie (3 %).



LE SÉRO-DIAGNOSTIC pratiqué dans le sang prélevé avant inoculation s'est montré négatif.

Le sérum obtenu 21 jours après l'inoculation a agglutiné le spirochète de l'ictère hémorragique à un taux atteignant 1/5.000. Il était négatif au 1/10.000.

EN RÉSUMÉ : *singe n° 2 de la seconde série :*

Inoculation le 4 janvier 1932, avec 1 centimètre cube de culture intra-hépatique.

Température, oscille depuis le 26 décembre 1931, entre 38° et 39°.

Le 4^e jour après inoculation : 40°5.

Ensuite et durant tout le reste de l'observation, Température entre 38° et 39°.

PAS DE RECHUTE.

L'animal n'a jamais présenté aucun symptôme cliniquement appréciable de spirochétose.

Signalons : l'augmentation de volume du foie,

Les modifications sanguines hyperleucocytose, polynucléose, éosinophilie, pas d'anémie.

SÉRO-DIAGNOSTIC : Avant inoculation : négatif.

Après inoculation : positif au 5.000°, négatif au 10.000°.

Nous conservions à titre de témoin le singe n° 3 de cette deuxième série, animal moins vigoureux, pesant 1 kgs. 800.

Ce singe, suivi dans les mêmes conditions que les deux précédents ne présenta durant 3 semaines aucune modification thermique (sa température se maintint aux environs de 38°5) clinique ou sanguine,

contrairement aux résultats observés chez les animaux inoculés.

Trois semaines plus tard, nous l'inoculons par voie intra-cérébrale, avec le produit de broyage de foie de cobaye spirochétosique sacrifié.

Nous avons dit au début de cet exposé qu'en 1921, Stefanopoulo avait rapporté l'observation d'un macacus sinicus à qui il avait injecté dans le coelome les trois quarts d'un foie prélevé sur un cobaye mort de spirochétose ictéro-hémorragique. Ce singe avait présenté cinq jours plus tard, de la fièvre, de l'ictère, et par la suite une réaction des agglutinines positive.

L'inoculation de culture aux 3 singes dont nous venons de rapporter l'observation n'avait pas entraîné chez ceux-ci l'apparition d'ictère.

Nous résolûmes alors d'inoculer une nouvelle série de singes en employant cette fois comme agent d'inoculation, le produit de broyage de foie de cobaye spirochétosique, technique qu'avait employée Stefanopoulo 10 ans plus tôt dans le même laboratoire.

Trois singes venaient d'être mis à notre disposition. L'un d'eux était un mâle très vigoureux, pesant 2 kgs800, les 2 autres plus petits et malin-gres.

Il est un fait d'expérience que M^{lle} Erber nous avait signalé et que nous avons vérifié depuis chez tous nos cobayes.

Lorsqu'un cobaye meurt de spirochétose, on trouve à l'autopsie de multiples hémorragies disséminées dans le tissu cellulaire sous-cutané au niveau

du creux axillaire dans la région inguinale, où elles sont très nettes, dans la muqueuse des différents organes : l'animal est jaune, la cause de la mort est évidente. Mais il est deux organes où les hémorragies sont particulièrement précoces (nous les avons constatées dès le 3^e jour après l'inoculation) c'est au niveau des poumons et au niveau des épидидymes et du cordon.

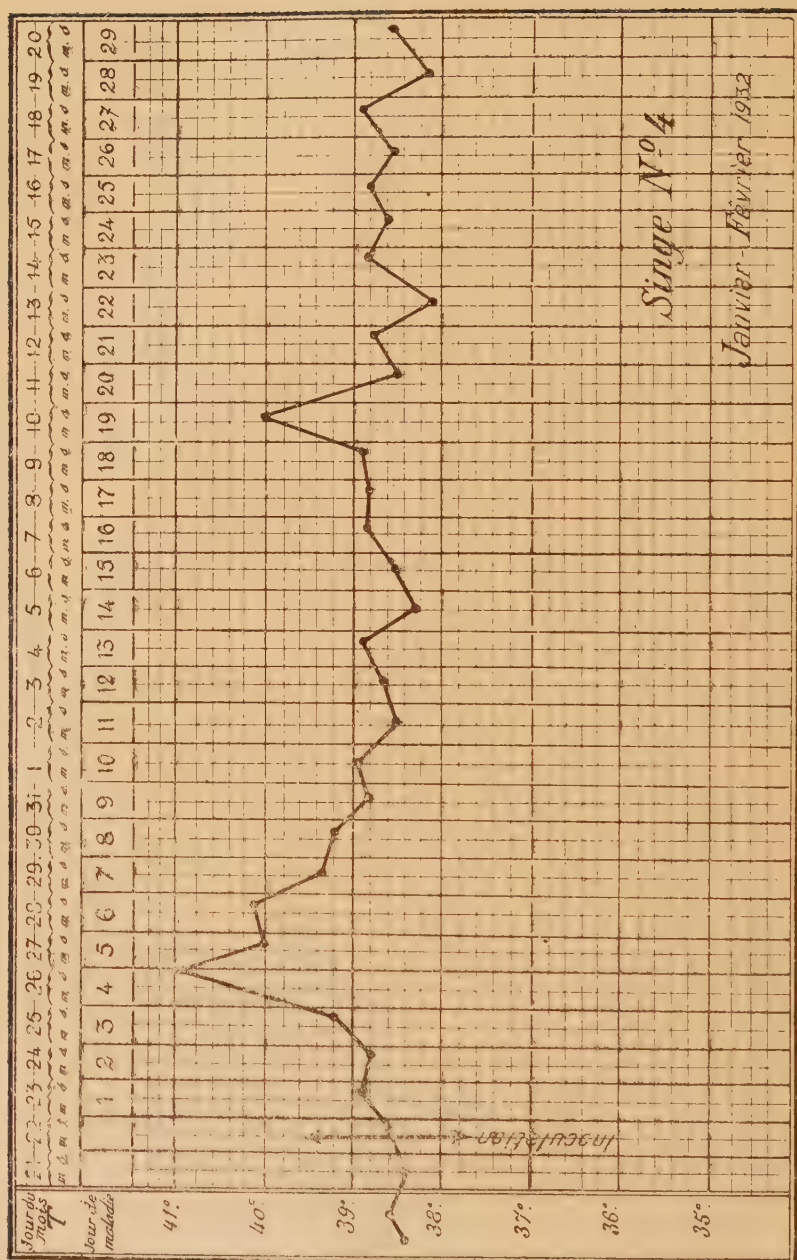
Même en l'absence d'ictère, d'hémorragies abondantes, nous n'hésitons pas, lorsque nous les trouvons, à considérer le cobaye comme mort de spirochètose, l'existence de spirochètes dans le foie venant confirmer le plus souvent notre diagnostic.

C'est cette constatation qui nous fit inoculer l'un de nos singes par voie intra-testiculaire, réservant la voie hépatique pour le second, la voie intra-cérébrale pour le 3^e.

Pour réaliser cette nouvelle série d'expériences, nous avons, le 15 janvier 1932, inoculé plusieurs cobayes avec la même culture qui nous avait servi depuis le début de nos travaux.

Sept jours plus tard, le 22 janvier, nous sacrifions l'un de ces cobayes alors qu'il est en agonie. A l'autopsie, il présente de l'ictère, des hémorragies. L'examen à l'ultra-microscope d'un fragment de son foie montre la présence de nombreux spirochètes.

On prélève aseptiquement le foie de ce cobaye, après avoir pratiqué l'ablation de la vésicule biliaire, en ayant soin de ne point répandre de bile au contact des spirochètes. Le foie est broyé sur un tamis métal-



lique, le produit de broyage recueilli dans un verre stérile avec du sérum physiologique.

Nous avons injecté ce produit à nos singes et à 2 cobayes dans la pensée que, s'ils mouraient spirochétosiques de 6 à 8 jours plus tard, ils témoigneraient de l'action spécifique du produit injecté.

Cette fois encore, tous nos animaux étaient suivis depuis plusieurs jours : courbe de température, séro-diagnostic, formule sanguine et numération globulaire.

Le singe n° 1 de cette 2^e série, macacus cynomolgus de 2 kgs 800 reçut le 22 janvier 1932 dans chaque testicule 1 centimètre cube du produit de broyage de foie de cobaye sacrifié en agonie 7 jours après inoculation ; nous étions assurés ainsi que nous le disons plus haut qu'il s'agissait d'un produit riche en spirochètes.

Nous n'insisterons pas sur la technique de l'injection intra-testiculaire, elle est facile à réaliser.

La température de ce singe oscillait depuis plusieurs jours autour de 38°5. Dès le lendemain de l'injection, la température monta progressivement pour atteindre, le 4^e jour, 40°9, puis elle descendit en lysis atteignant de nouveau 38°5, 6 jours plus tard ; le 19^e jour, l'animal présenta une rechute à 40°, dès le lendemain, la température revenait à la normale, et depuis se maintint entre 38° et 39°.

CLINIQUEMENT, notre singe ne présenta ni ictère, ni hémorragies. Signalons toutefois :

1° L'apparition le 3^e jour d'un piqueté hémorra-

gique péri-orbitaire avec conjonctivite ayant persisté plusieurs jours.

2^o Une légère hépatomégalie, survenue plusieurs jours après l'inoculation et ayant rétrocedé rapidement.

Par contre, *dès le lendemain* de l'injection, apparut une réaction locale des plus nettes. Le scrotum était fortement œdématié, les testicules augmentés de volume, tuméfiés, empâtés, douloureux, le cordon épaissi, ligneux, extrêmement douloureux, surtout à gauche. Pas de modifications des téguments, légère réaction ganglionnaire inguinale, surtout marquée à gauche. Ces signes, maxima le 4^e jour, persistèrent une quinzaine de jours. Les testicules demeurèrent par la suite durs et légèrement atrophiés.

A plusieurs reprises, nous avons recueilli des urines de notre singe. Nous n'avons jamais pu mettre en évidence la spirochéturie, ni recueillir assez d'urine pour inoculer des cobayes.

Nous avons pratiqué quotidiennement un examen du sang de l'animal en expérience.

Voici les chiffres que nous avons obtenus :

AVANT INOCULATION : 4.200.000 hématies.
11.000 leucocytes.

APRÈS INOCULATION :

Le 24 janvier.

Hématies	4.150.000
Leucocytes	17.000
Polynucléaires.....	46
Grands mononucléaires	6

Moyens mononucléaires.....	27
Petits mononucléaires	19
Lymphocytes	2

Le 26 janvier (4^e jour après l'injection, maximum
de la courbe thermique).

Hématies	4.000.000
Leucocytes	47.000
Polynucléaires neutrophiles	64
Polynucléaires baso	1
Polynucléaires éosino.....	2
Lymphocytes	6
Moyens mononucléaires.....	19
Grands mononucléaires	5
F. transition	3

Le 28 janvier :

Hématies	4.200.000
Leucocytes	30.000
Polynucléaires neutro	47
Polynucléaires baso	0
Polynucléaires éosino.....	0
Grands mononucléaires	11
Moyens mononucléaires.....	15
Lymphocytes	14

Le 1^{er} février :

Hématies	3.460.000
Leucocytes	18.000
Polynucléaires neutro	69
Polynucléaires baso	0
Polynucléaires éosino.....	0
Grands mononucléaires	2
Moyens mononucléaires.....	16
Lymphocytes	11
F. transition	2

Le 3 février :

Hématies	3.375.000
Leucocytes	9.000

Le 5 février :

Hématies	2.900.000
Leucocytes	12.000

Donc, anémie maxima le 14^e jour après l'inoculation.

Le 8 février :

Hématies	3.740.000
Leucocytes	14.000
Polynucléaires neutrophiles	62
Polynucléaires baso	0
Polynucléaires éosino.	1
Grands mononucléaires	10
Moyens mononucléaires	15
Lymphocytes	10
F. transition	2

Le 10 février (jour de la rechute thermique à 40°).

Hématies	3.960.000
Leucocytes	22.000

Le 14 février :

Hématies	3.980.000
Leucocytes	16.000

EN RÉSUMÉ : anémie maxima le 14^e jour.

Hyperleucocytose maxima le 4^e jour, avec reprise au moment du second crochet fébrile.

Nous avons également pratiqué un séro-diagnostic avant et après inoculation. Avant toute inoculation,

le sérum de notre singe agglutinait le spirochète à un taux ne dépassant pas le 1/100.

Le sérum obtenu 21 jours après l'inoculation agglutinait le spirocheta ictero-hemorrhagiae très nettement au 1/5.000^o légèrement au 1/10.000^o. Il n'agglutinait plus au 1/20.000^o. C'est là un fait particulièrement digne d'intérêt. La présence d'agglutinines spécifiques dans le sérum de singe avant toute inoculation n'est pas un fait exceptionnel. Mais l'agglutination dans ce cas, ne dépasse que tout à fait exceptionnellement le 1/100^o (1 cas au 1/3.000^o. M^{lle} Erber).

Notons dès maintenant que la présence de ces agglutinines n'a pas empêché :

1^o La réaction thermique de se produire le 4^e jour et d'être suivie d'une rechute le 19^e jour.

2^o La formation de nouvelles agglutinines spécifiques, le taux d'agglutination étant passé de 1/100 à 1/10.000.

La quantité de sang que nous pouvions recueillir par ponction veineuse ne nous a pas permis de suivre les modifications du chiffre de l'urée sanguine. Un seul dosage fut pratiqué 21 jours après inoculation. Il donna un chiffre de 0,29 gr.

EN RÉSUMÉ : singe n^o 1, 2^e série.

Macacus cynomolgus de 2 kgs.800.

INOCULATION le 22 janvier 1932.

Injection de 1 centimètre cube de produit de broyage de foie de cobaye spirochétosique dans chaque testicule.

Température : chiffre normal : 38°5.

Le 4^e jour : 40°9.

Chute en lysis, retour à la normale 6 jours plus tard.

Le 19^e jour : 40°.

Retour à la normale. Depuis : 38°5.

Jamais d'ictère, d'hémorragies (signaler le piqueté hémorragique de la face, conjonctivité).

Localement : grosse réaction :

Oédème scrotal.

Testicules tuméfiés et douloureux.

Cordons ligneux, gros et douloureux.

Adénopathie inguinale.

Symptôme maximum le 4^e jour, ayant persisté 15 jours.

Légère augmentation passagère du volume du foie.

Sang : anémie progressive : 4.000.000 chiffre moyen, 2.900.000 le 14^e jour.

SÉRO-DIAGNOSTIC :

Avant inoculation, positif au 1/100.

Négatif au 1/1000.

Après inoculation, fortement positif au 1/5.000.

Positif au 1/10.000.

Négatif au 1/20.000.

Jamais de spirochéturie.

Animal survivant actuellement.

Le singe n° 2 de cette 2^e série fut inoculé le même jour par voie intra-hépatique avec 2 centimètres cubes du produit de broyage de foie de cobaye spi-

rochéto-sique qui nous avait servi à inoculer le singe précédent.

Cette inoculation fut pratiquée dans de mauvaises conditions. L'animal, qui avait servi auparavant à des recherches sur la poliomyélite, étant à ce moment, cachectique, hypothermique (37°) abattu et anémique (2.400.000 hématies). Nous pratiquâmes l'injection à tout hasard. Le lendemain, la température s'était élevée d'un degré (38°), deux jours plus tard, l'animal succombait en hypothermie (35°) et cachectique.

Nous rapportons l'observation de ce singe dont la mort fut accidentelle, parce que nous pûmes pratiquer son autopsie quelques instants après sa mort et 2 jours après inoculation. Il va sans dire qu'il ne présentait aucune lésion macroscopique de spirochètose. Deux faits seulement sont à retenir :

1° Il existait un exsudat péritonéal extrêmement intense lequel contenait seulement de nombreux leucocytes.

2° Il nous fut facile de reconnaître au milieu du foie de l'animal le petit amas que formait le produit de broyage de foie de cobaye injecté 2 jours plus tôt. Nous avons dit que nous avions constaté à l'ultra-microscope dans ce produit de broyage, au moment de l'inoculation, la présence de très nombreux spirochètes. Nous avons prélevé un fragment de ce produit lequel avait séjourné 2 jours dans le foie de notre singe et l'avons examiné à l'ultra-microscope : il contenait encore des spirochètes, mais en nombre beau-

coup moins élevé (2 ou 3 par champ au lieu de 20 à 23).

Nous examinâmes de même plusieurs fragments de foie de l'animal, prélevés le plus loin possible de la zone d'inoculation. Là encore, nous trouvâmes de 2 à 3 spirôchètes par champ.

Ainsi donc, 48 heures après l'inoculation, des spirôchètes vivants se trouvaient répartis en tous les points du tissu hépatique de notre singe.

Le singe n° 3 de cette 2^e série fut inoculé le même jour, par voie intra-cérébrale avec 3/4 de centimètre cube du même produit de broyage de foie de cobaye. Cet animal ainsi que le précédent, était en mauvaises conditions de résistance physique.

L'injection fut pratiquée par M^{lle} Erber, suivant la technique décrite plus haut. Elle fut suivie immédiatement d'un état de shock très grave, qui nous fit croire que l'animal allait succomber sur la table d'expérience. Il se remit cependant au bout de quelques minutes mais deux jours plus tard, il succombait en hypothermie (34°). Nous n'avons pas pratiqué son autopsie, considérant sa mort comme secondaire au traumatisme opératoire.

Dès le lendemain (26 janvier 1932), nous répétions l'expérience sur le singe n° 3 de la 1^{re} série que nous gardions comme témoin depuis trois semaines.

Signalons que, durant ce temps, la température de cet animal était demeurée stationnaire, oscillant entre 38°2 et 38°8. Des examens répétés n'avaient pas montré de modification sensible du nombre des hématies et des leucocytes.

Le séro-diagnostic était négatif.

Nous avons dit que, à titre de comparaison, nous avions inoculé 2 cobayes le même jour que les 3 singes précédents, le 22 janvier.

L'un mourut le 25 janvier, présentant à l'autopsie des lésions macroscopiques qui nous parurent pouvoir être rattachées à un début d'infection par le *spirocheta ictero-hemorrhagiae*. Mais nous n'avons pas trouvé de spirochètes dans le foie à l'ultra-microscope.

Le second fut sacrifié le 26 janvier, 4 jours après avoir été inoculé. Son foie fut broyé, il contenait des spirochètes, ce fut ce produit de broyage qui nous servit à injecter notre singe.

L'inoculation de $3/4$ de centimètre cube par voie intra-cérébrale fut effectuée sans incidents, mais 48 heures plus tard, l'animal mourut dans les mêmes conditions que le précédent, en hypothermie (35°)

Une numération globulaire donna :

Hématies	4.100.000
Leucocytes	47.000

pour un chiffre moyen de :

Hématies	4.300.000
Leucocytes	13.000

Cette fois, l'autopsie fut pratiquée *immédiatement* après la mort.

Compte-rendu :

Rien à signaler à l'examen du thorax et de l'abdomen. Il existe à 0 cm. 5 de profondeur dans la région de l'inoculation une perte de substance cé-

rébrale, cavité de 3 millimètres de diamètre contenant de la substance hépatique nettement reconnaissable.

Pas d'hémorragie, pas de suppuration le long du trajet de l'aiguille, ni au pourtour de cette petite cavité. Contrairement à ce que nous avons constaté en examinant le foie du singe qui avait succombé 48 heures après inoculation intra-hépatique, nous ne pûmes retrouver de spirochètes dans le cerveau 48 heures après inoculation.

Nous venions de perdre en 3 jours deux animaux inoculés par voie intra-cérébrale. Faut-il conclure que c'est une voie à ne pas employer ? L'injection de 1 / 2 centimètre cube de culture avait été une première fois bien supportée. Les injections intra-cérébrales de virus de la poliomyélite à des singes sont dans l'immense majorité des cas parfaitement supportées.

D'où vient la cause de notre double échec ?

Le traumatisme cérébral ne semble pas devoir être plus important, que l'on emploie la culture ou le produit de broyage du foie, si le produit est finement pulvérisé et à quantité égale. Nous avons dit que, à l'autopsie, les lésions constatées ne paraissaient pas suffisantes pour entraîner la mort. Ne doit-on pas faire intervenir une question d'albumine étrangère ?

Le problème reste posé. Nous nous proposons de reprendre la question.

Le 26 janvier, nous injectons un jeune et vigoureux macacus cynomolgus de 1 kg. 300, par voie in-

tra-hépatique avec 1 cm³ 5 de produit de broyage de foie du cobaye n° 2 qui nous avait servi à inoculer par voie intra-cérébrale le singe précédent. Nous suivions depuis plusieurs jours ce singe en vue de l'inoculation. Depuis huit jours la température se maintenait en plateau à 38°7 ; une numération globulaire avait donné les chiffres suivants :

Hématies	4.280.000
Leucocytes	11.000

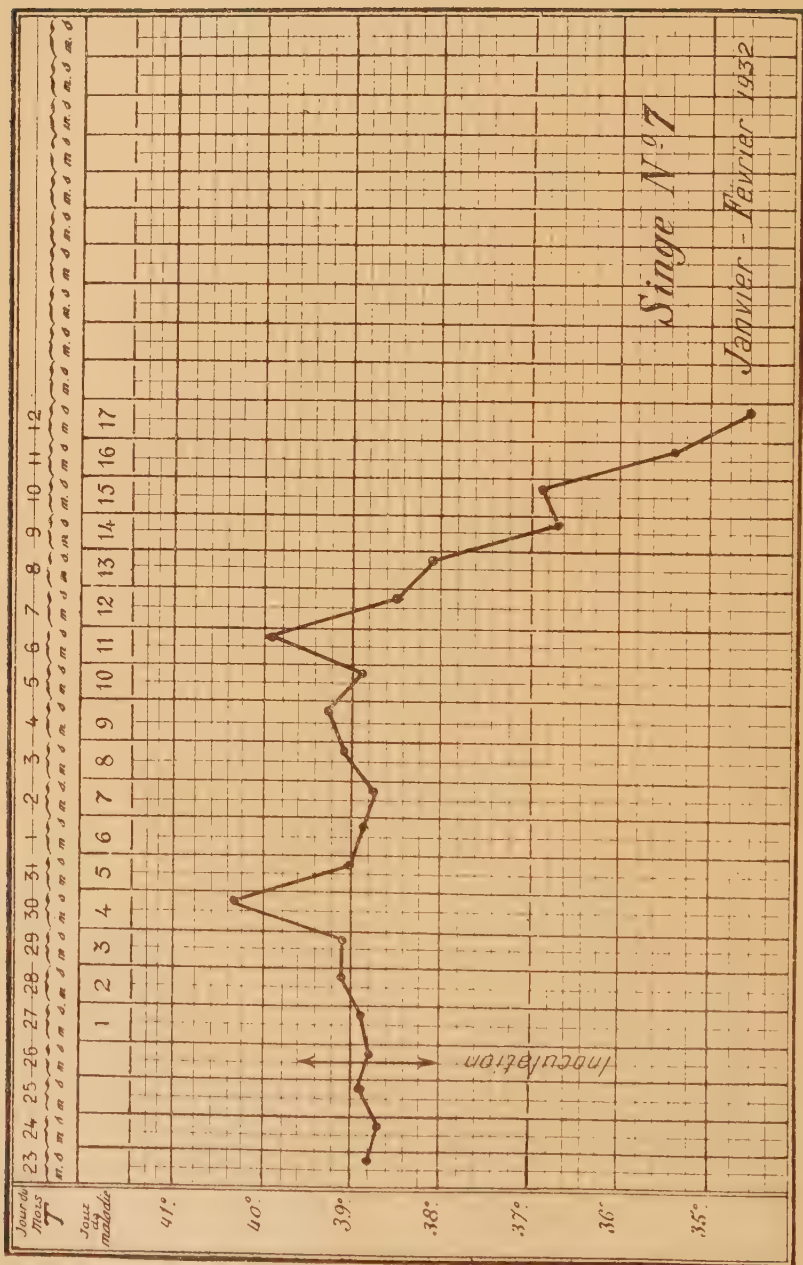
Un séro-diagnostic s'était montré négatif.

Les trois jours qui suivirent l'injection, la température se maintint aux environs de 39°1, 39°2.

Le quatrième jour, brusquement, elle s'éleva à 40°3, puis elle demeura à 39° les 3 jours suivants, elle se maintint 6 jours durant aux environs de 39 (39°, 38°9, 38°8) atteignit de nouveau 40° le 11° jour. Le lendemain, elle commençait à descendre. Cette chute thermique d'un degré par jour, se poursuivit pendant 5 jours. 17 jours après l'inoculation, l'animal succomba. Il présentait à ce moment une température de 34°5, soit 4°5 au-dessous de sa température normale.

Malgré une température élevée, notre animal conserva pendant les 12 jours qui suivirent l'inoculation un excellent état général. On ne constata aucun symptôme cliniquement appréciable de spirochétose ictéro-hémorragique, pas de modifications appréciables du volume du foie, pas d'anémie.

A ce moment, l'animal commença à perdre ses



forces, il s'amaigrit : il restait dans le fond de sa cage, incapable de grimper aux barreaux, les yeux fermés, fuyant la lumière, la respiration rapide.

Le 13^e jour, les urines recueillies sont jaune safran, mais les téguments ne sont pas ictériques, il en est de même des muqueuses qui sont par contre fortement décolorées : à partir de ce moment, le chiffre des hématies va progressivement diminuer, nous y reviendrons.

Le 14^e jour, nous avons pu recueillir 3 centimètres cubes d'urines. Elles sont de couleur jaune ambrée. Elles ne contiennent pas de spirochètes à l'examen direct. On les inocule à un cobaye par voie sous-cutanée. Malheureusement, il fut impossible de s'en procurer une quantité suffisante pour pratiquer aucune réaction chimique, ni pour les centrifuger.

Les 3 derniers jours, la cachexie s'accroît, et notre singe succombe le 13 février, 17 jours après inoculation. Quelques heures avant sa mort, nous avons prélevé du sang par ponction du cœur, afin de pratiquer un séro-diagnostic. Nous avons inoculé 2 centimètres cubes de ce sang à un cobaye, par voie intra-péritonéale, celui-ci mourut 9 jours plus tard sans présenter de lésions cliniquement appréciables de spirochétose ictéro-hémorragique, son foie ne contenant pas de spirochètes. Nous avons obtenu des résultats identiques avec des cobayes inoculés les 14^e et 17^e jours avec les urines de l'animal en expérience ; ceux-ci moururent respectivement en 6 et 12 jours sans présenter de lésions de spirochétose.

Nous avons pratiqué quotidiennement chez notre singe une numération globulaire et une formule sanguine.

Voici les chiffres que nous avons constatés : (v. tableau, p. suiv.)

Un séro-diagnostic avait été pratiqué dans le sang, avant inoculation. Il s'était montré négatif.

Un séro-diagnostic, pratiqué dans le sang, le 13 février, jour de la mort, et 17^e jour après l'inoculation, a été :

Fortement positif au 1/5.000 ;

Légèrement positif au 1/10.000 ;

Négatif au 1/50.000.

Nous avons pratiqué l'autopsie de notre singe, quelques minutes après sa mort.

Ouverture de la peau : pas d'ictère ;

Pas d'hémorragies ;

Les ganglions ne sont pas rouges, ni dans le creux axillaire, ni dans le creux inguinal.

Ouverture de l'abdomen :

Pas de pus ;

Pas de suffusions hémorragiques sur le péritoine, le mésentère, l'estomac ni l'intestin.

Rate *grosse* ;

Vésicule distendue ;

Foie de volume normal ;

Reins normaux ;

Testicules et cordons normaux.

Ouverture du thorax : rien à signaler.

Cerveau : normal.

	Hématies	Leucocytes	Polynucléaires			Mononucléaires			F. T.
			neutro.	Eosino.	Baso	Lymphos	Grands	Moyens	
Avant inoc.									
Le 23/1/32...	4.280.000	11.000	73	0	0	4	6	15	2
Après inoc.									
Le 27/1/32...	4.190.000	15.000							
Le 28/1/32...	4.100.000	12.000	70	1	0	4	7	17	1
Le 29/1/32...	3.900.000	22.000	67	0	0	16	2	15	0
Le 30/1/32...	3.800.000	36.000	88	2	0	4	2	8	1
Le 1/2/32...	3.800.000	20.000							
Le 6/2/32...	3.980.000	18.000	77	0	0	6	6	10	1
Le 8/2/32...	4.200.000	12.000	65	0	0	10	5	20	0
Le 9/2/32...	4.250.000	11.000	68	0	0	8	5	18	1
Le 10/2/32...	3.990.000	9.000	64	0	0	4	2	26	4
Le 11/2/32...	3.800.000	10.000							
Le 12/2/32...	3.600.000	11.000							
Le 13/2/32...	3.200.000	13.000	48	0	0	10	16	49	7

Pas de spirochètes à l'ultra-microscope dans le foie.

On pratique un broyage de foie et on injecte à 3 cobayes, par des voies différentes, quelques centimètres cubes de ce produit de broyage.

Cobaye n° 1 : 3 centimètres cubes de produit de broyage intra-péritonéal.

Cobaye n° 2 : 2 centimètres cubes de produit de broyage pour la peau.

Cobaye n° 3 : 1 centimètre cube de produit de broyage intra-hépatique.

Les 3 cobayes succombèrent 46 heures après inoculation sans présenter aucune lésion macroscopique spéciale.

Nous avons prélevé quelques fragments d'organes de ce singe afin de les examiner au point de vue anatomo-pathologique.

Ces fragments furent confiés à notre ami le Dr Perrot qui depuis déjà de nombreuses années est attaché comme anatomo-pathologiste aux laboratoires de M. le Professeur Roussy à l'hôpital Paul Brousse. C'est à lui que nous devons les photos que nous publions et l'interprétation des coupes. Son expérience, les travaux qu'il a déjà publiés donnent toute leur valeur aux résultats suivants. Nous le remercions bien vivement de sa précieuse collaboration.

Il a été prélevé, par examen histologique, des fragments de rein, de foie, de rate et de divers ganglions lymphatiques. Du fait d'une fixation un peu tardive il a été impossible, pour tous ces organes, de faire une

étude cytologique, les techniques spéciales (en particulier la mise en évidence du système mitochondriale) nécessitant une fixation spéciale immédiate.

Reins : Ces organes ne montrent qu'un minimum de lésions : les glomérules sont normaux, les tubes sécréteurs et excréteurs ne présentent que des altérations banales dues à l'autolyse toujours extrêmement précoce des cellules de leur revêtement. Le tissu conjonctif interstitiel est fort peu modifié, en de très rares points on peut néanmoins mettre en évidence la présence de petites quantités de liquide d'œdème qui sépare quelques groupés de tubes.

Foie : Les altérations du tissu hépatique sont par contre particulièrement intenses : les cellules nobles présentent des signes dégénératifs nets, notamment de la dégénérescence graisseuse intense. Turgescence manifeste des cellules de Küpffer. Entre les trabécules existe une infiltration plus ou moins dense suivant les points, surtout formée de lymphocytes avec, de place en place, quelques polynucléaires. Dilatation des capillaires. Les espaces porte sont volumineux, sclérosés, avec une infiltration leucocytaire polymorphe dense. Ça et là, en plein parenchyme existent des travées de sclérose jeune. Amas lymphoïdes péri-sus-hépatiques.

Ce sont là, en résumé, des lésions d'hépatite, lésions subaiguës encore en activité.

Ganglions lymphatiques : Il a été prélevé plusieurs ganglions qui, tous, présentent les mêmes lésions :

A la périphérie, conservation de la structure nor-

male avec centres germinatifs en activité bien visibles. Au centre, par contre, le tissu lymphoïde n'est plus représenté que par de petits îlots réservant entre eux de vastes plages où la trame est dissociée et les cellules très rares (voir photographie 1). En ces points sont apparus de nouveaux éléments, macrophages volumineux à petits noyaux basophiles centraux. Leur protoplasme renferme de nombreuses hématies (7 ou 8 en moyenne sur une surface de coupe) dont la plupart sont encore normales, mais dont certaines sont en désintégration (erythrorhexis). Au niveau de quelques-uns de ces macrophages, la destruction des hématies est complète, le protoplasme semble alors se lyser mais, en aucun point, nous n'avons vu apparaître de pigment ocre colorable par la technique ferricyanure (à titre de contrôle de la coloration, nous avons coloré dos à dos l'une de ces lames et une lame témoin où la présence de pigment ocre nous était connue : sur la lame témoin le pigment a donné la coloration bleu de prusse caractéristique).

Ces lésions d'hématophagie au niveau des ganglions lymphatiques nous ont paru en tout point conformes aux descriptions maintenant classiques des divers auteurs qui ont étudié la spirochétose ictéro-hémorragique (Voir page 96).

Rate : Les altérations portent uniquement sur la pulpe rouge devenue très congestive. Les cellules réticulaires sont un peu turgescents mais la trame est peu visible. Il existe en certains points de larges

nappes d'hématies soit normales, soit en cours de désintégration. Certaines nous paraissent avec certitude être incluses dans le protoplasme de macrophages. Comme au niveau des ganglions il existe donc un processus d'hématophagie, mais il est ici beaucoup plus difficile à bien voir du fait de la texture plus dense du tissu. Nous pensons qu'il est, pour le moins aussi intense que dans les ganglions.

En résumé, seuls les reins ont conservé leur intégrité anatomique, le foie présente des lésions très accusées d'hépatite, la rate et les ganglions lymphatiques sont le siège de ces lésions spéciales de macrophagie et de destruction des hématies connues sous le nom d'hématophagie.

Tels furent les résultats que nous fournirent l'inoculation à des singes du spirochète d'Inada et Ido.

Diverses objections pouvaient toutefois nous être faites, que nous nous devons d'examiner. Les réactions que nous avons obtenues (élévation de la température, augmentation de volume du foie, leucocytose, etc...) pouvaient en effet être dues, non pas à l'action spécifique du spirochète introduit dans l'organisme de nos animaux, mais seulement à l'introduction d'une albumine étrangère (produit de broyage de foie) ou même à l'action d'un microorganisme cultivé sur milieu spécial, action qui pouvait être identique avec celle de n'importe quel spirochète introduit avec sa culture.

C'est pour répondre à ces objections que nous

avons complété nos travaux par l'inoculation de 3 singes que nous injectâmes l'un par voie intra-péritonéale, avec 10 centimètres cubes de culture de spirochète aquicole, souche Vincent, non pathogène, les 2 autres par voie intra-testiculaire et intra-hépatique avec 1 centimètre cube de produit de broyage de foie de cobaye neuf.

Ces 3 singes furent étudiés, comme l'avaient été nos autres animaux : courbe de température, numération globulaire et formule, séro-diagnostic, étude clinique.

Les résultats obtenus chez ces 3 singes viennent donner toute leur valeur aux résultats que nous avons obtenus précédemment.

Voici les observations résumées des singes de cette 3^e série :

Singe n° 1 :

Le 4-2-32, injection de 0 cm³ 5 de produit de broyage de foie de cobaye neuf dans les testicules.

Température demeure en plateau, oscillant entre 38°8 et 39°2.

N'a jamais eu de fièvre ;

N'a jamais été malade ;

Va bien actuellement.

Séro-diagnostic négatif avant inoculation pour le spirochète ictéro-hémorragique et celui de la souche Vincent.

Demeure négatif 15 jours après l'inoculation.

Singe n° 2 :

Le 6-2-32, inoculation par voie intra-péritonéale de

10 centimètres cubes de culture de spirochète aquicole, souche Vinzent.

Depuis, aucune réaction : thermique, clinique, sanguine.

Séro-diagnostic :

Avant inoculation : négatif pour le Sp. ictéro-hémorragique ; négatif pour la souche Vinzent.

15 jours après : positif au 1/50 pour le Sp. ictéro-hémorragique ; positif au 1/20.000 pour la souche Vinzent.

Singe n° 3 :

Le 4-3-32, inoculation par voie intra-hépatique de 1 centimètre cube de produit de broyage de foie de cobaye neuf. Depuis, aucune réaction : thermique, sanguine, clinique.

Séro-diagnostic :

Avant inoculation : négatif pour le Sp. ictéro-hémorragique ; négatif pour le Sp. souche Vinzent.

15 jours après : demeure négatif pour les deux sortes de spirochètes.

La réaction thermique qui survient au 4^e jour n'est nullement due à l'introduction d'une albumine étrangère dans l'organisme du singe. Nos animaux témoins inoculés par les mêmes voies, avec les mêmes doses de foie de cobaye neuf, n'ont présenté aucune réaction thermique, sanguine ou clinique, leur séro-diagnostic a été négatif avant et après l'injection. Le singe qui a reçu l'inoculation de spirochète non pathogène n'a pas réagi davantage. Notons seulement que son sérum, qui n'agglutinait ni le spiro-

chète de Vinzent, ni celui de l'ictère hémorragique avant toute injection, agglutinait le premier au 1/20.000 et le second au 1/50 après 2 semaines.

Les résultats que nous avons constatés sont donc bien dus à l'action spécifique du spirochète de l'ictère hémorragique.

En résumé :

1^o L'inoculation à des singes (*macacus cynomolgus*) par diverses voies de cultures de spirochètes de l'ictère hémorragique ou de produit de broyage de foie de cobaye spirochétosique, provoque chez ceux-ci, quelle que soit la voie d'introduction ou le produit injecté, une affection bien caractérisée par :

Le crochet thermique survenu, dans tous les cas, le 4^e jour après l'injection suivi dans plusieurs cas d'une rechute ;

L'anémie (la moitié des cas) s'accompagnant d'hyperleucocytose avec polynucléose, dans tous les cas.

L'augmentation de volume du foie.

Le séro-diagnostic, qui avant l'inoculation fut négatif dans 10 cas, et positif dans un cas seulement au 1/100, et devint positif dans tous les cas après inoculation à des taux variant de 1/5.000 à 1/50.000.

2^o On ne constate jamais chez le singe aucun symptôme cliniquement appréciable de spirochétose ictéro-hémorragique, en particulier ni hémorragies, ni ictère.

Les résultats sont bien dus au spirochète de Inada et Ido.

Des singes témoins, injectés avec du foie de cobaye

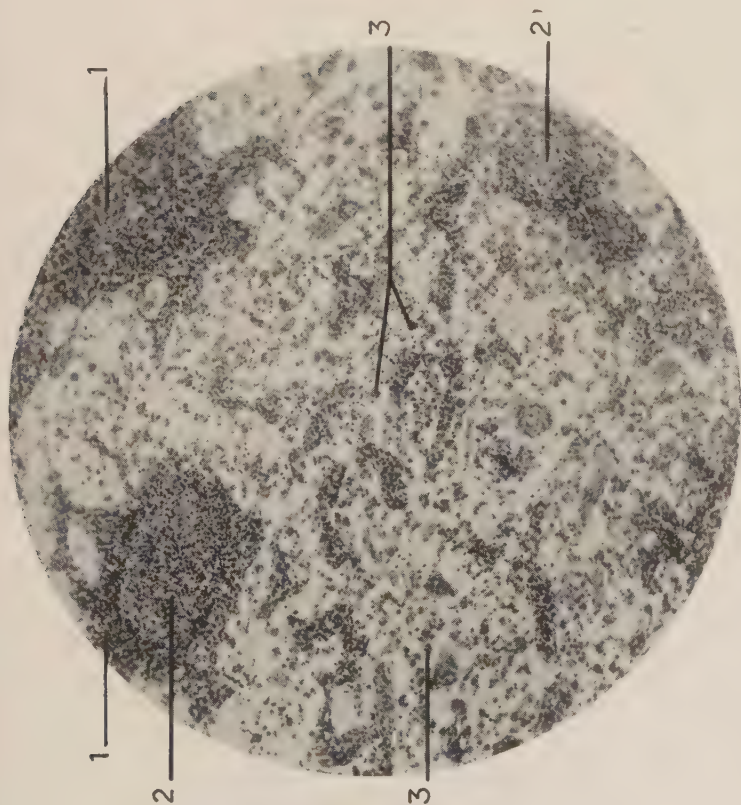


Fig. 1. - Ganglion lymphatique , zone moyenne (gross. 200)

- 1: tissu lymphoïde
- 2: centres germinatifs
- 3: macrophages en cours d'hématophagie

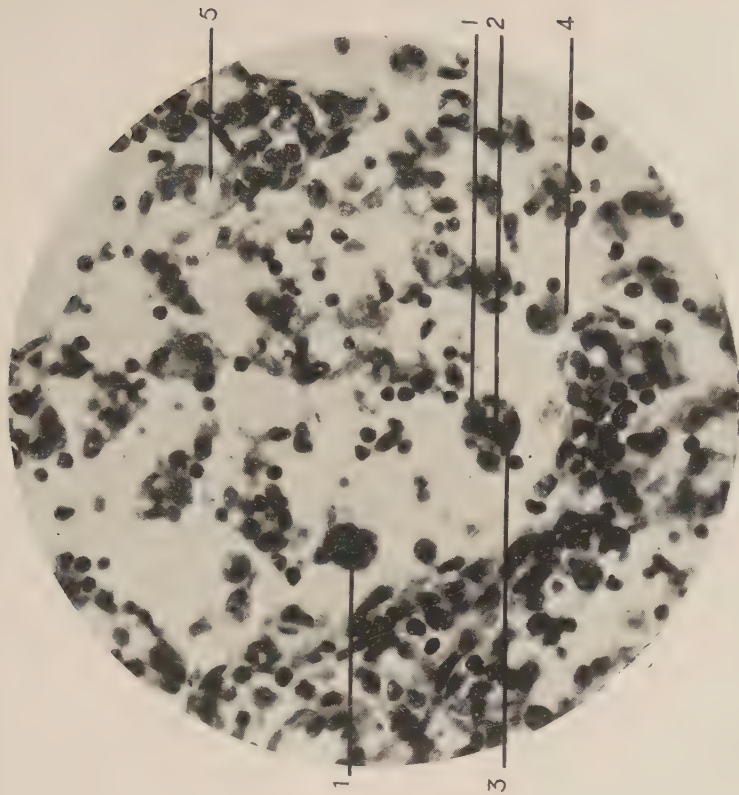


Fig. 2. - Ganglion lymphatique (gross. 600)

Noter la présence de nombreux hématophages (1) dans le protoplasme desquels sont incluses de nombreuses hématies.

- 1: hématophages
- 2: leur noyau
- 3: hématies non altérées
- 4: hématies fragmentées (érythrorrhexis)
- 5: vacuole

neuf, n'ont présenté aucune réaction clinique sanguine ni thermique.

Leur sérum n'agglutinait le spirochète de l'ictère hémorragique ni avant ni après l'inoculation.

Un autre témoin, inoculé avec une souche de spirochète aquicole non pathogène n'a pas réagi. Cependant, son sérum a agglutiné fortement la souche homologue, et à un taux très faible, le spirochète de Inada. Les deux réactions étaient négatives avant l'expérience.

Enfin, il s'agissait d'une souche de spirochète ictéro-hémorragique dont la virulence était atténuées

40 cobayes ont été inoculés successivement par différentes voies et par divers procédés.

13 sont morts en présentant de l'ictère.

10 sont morts spirochétosiques sans ictère.

17 sont morts accidentellement.

Ce sont les résultats que nous venons de résumer qui nous permettent de conclure :

Avec la souche que nous avons utilisée et qui était peu virulente pour le cobaye, nous avons réalisé chez le singe une maladie inapparente, mais tout laisse à penser que l'injection de la même souche, redevendue virulente, nous permettra de compléter le tableau clinique de l'affection, et en particulier d'observer les deux symptômes pathognomoniques de la maladie, les hémorragies et l'ictère.

Nous avons été ainsi conduits à inoculer de nombreux cobayes :

1^o *A titre de témoins* : Nous les inoculons par des

voies identiques avec les mêmes cultures que celles qui nous servaient à inoculer nos singes ;

2^o *A titre d'agents d'inoculation : soit que nous nous servions pour inoculer nos singes de sang de cobaye spirochétosique prélevé au moment que nous jugions le plus favorable (nous y reviendrons) soit que nous nous servions du produit de broyage du foie.*

Nous avons pu nous rendre compte de cette façon que la culture de spirochètes d'où nous étions partis pour inoculer les animaux était peu virulente. Une culture de spirochètes ictéro-hémorragique virulente, inoculée par voie sous-cutanée à un cobaye est susceptible de le tuer en 5 à 7 jours avec apparition d'ictère. Nombreux furent les cobayes qui survécurent à l'inoculation ou qui moururent spirochétosiques mais sans ictère. 40 cobayes ont été inoculés successivement par différentes voies et par divers procédés. 13 seulement moururent en présentant de l'ictère.

Notre but fut alors de nous procurer une culture de spirochète ictéro-hémorragique très virulente, c'est-à-dire une culture qui, inoculée par voie sous-cutanée est susceptible de tuer le cobaye en 5 à 7 jours avec apparition d'ictère.

La technique employée est bien connue au Laboratoire depuis les recherches de J. Ballet et G. J. Stefanopoulo, publiées à la Société de Biologie (séance du 16 octobre 1920) :

« Un fait, confirmé d'ailleurs par tous les auteurs, est constant ; l'atténuation de la virulence avec le temps.

La conséquence pratique est la suivante : actuellement les cultures seules sont incapables de fournir un virus utilisable pour l'expérimentation et certaines recherches microbiologiques applicables au diagnostic médical, d'où la nécessité pour le laboratoire de conserver, en outre, le virus spirochétosique sur cobayes, ce qui entraîne une dépense considérable de temps et de matériel. Il était donc indiqué, comme pour nombre de bactéries, de tenter de faire réapparaître la virulence des spirochètes conservés en culture par passages sur cobayes.

EXPÉRIENCE. — Quatre cobayes reçoivent chacun 4 centimètres cubes par voie sous-cutanée d'une souche repiquée en milieu sérum de lapin, eau physiologique, pendant 2 ans. Deux jours après l'inoculation sus-indiquée, on ponctionne le cœur de ces cobayes et le sang sert à inoculer quatre nouveaux cobayes. Trois jours après, 3 cobayes (le 4^e est mort accidentellement, servent à faire un 3^e passage sur 3 autres et ainsi de suite. Finalement, on a effectué huit passages successifs. Tandis que les animaux inoculés avec des cultures avaient résisté (sauf un, mort au bout de 10 jours, au deuxième passage, tous meurent entre le 7^e et le 8^e jour. Au troisième passage, ils succombent entre le 7^o et le 8^e jour ; au delà aucun ne dépasse le 7^e jour.

La survie minima observée a été de 6 jours au septième passage. Les lésions caractéristiques de la spirochétose ictéro-hémorragique n'apparaissent pas très nettes au début, l'ictère manque ou est fort dis-

cret. Les hémorragies cependant sont constantes. Nous n'avons trouvé de spirochètes vivants dans le foie qu'à partir du 4^e passage. Une souche de spirochètes, repiquée depuis 2 ans, récupère donc sa virulence après 4-5 passages sur cobayes.

En résumé, le virus de la spirochètose ictéro-hémorragique conservé depuis longtemps en sérum de lapin-eau physiologique, peut récupérer sa virulence en passant par le cobaye. En raison des variations individuelles, on ne saurait fixer numériquement les conditions de ces passages : admettons approximativement que deux, quatre, et même six passages successifs pratiqués tous les 2-3 jours sont nécessaires. »

Nous renvoyons pour l'étude de la spirochètose expérimentale chez le cobaye au livre de M. Pettit.

Nous voulons seulement signaler ici certains faits d'expérience que nous avons constatés. Nous donnons les résultats que nous avons obtenus, sans prétendre les généraliser.

1^o MATÉRIEL D'INOCULATION : Nous nous sommes servi pour nos inoculations de culture, de produit de broyage de foie de cobaye spirochètosique, de sang de cobaye prélevé 4 jours après inoculation, ces 3 procédés nous ont donné de bons résultats.

Par contre, nous avons injecté à plusieurs reprises à nos animaux de l'urine de cobaye atteint de spirochètose. Ce procédé ne nous a pas donné de résultats satisfaisants.

De même nous avons inoculé à des cobayes du sang

et de l'urine de nos malades atteints de spirochétose. Ceux-ci n'ont présenté aucune atteinte de la maladie.

2^o VOIES D'INOCULATION : Les deux voies que nos expériences nous ont conduit à considérer comme les plus actives sont la voie intra-hépatique et la voie intra-péritonéale. Pratiquées dans des conditions d'asepsie suffisantes elles ne s'accompagnent d'aucun risque de péritonite.

La voie sous-cutanée qui paraît la plus recommandable en raison de sa simplicité ne nous a pas donné de résultats satisfaisants. La plupart des animaux inoculés par cette voie ne sont morts qu'exceptionnellement spirochétosiques, aucun n'a présenté d'ictère, plusieurs inoculés avec le produit de broyage de foie de cobaye spirochétosique ont fait des abcès sous-cutanés et sont morts cachectiques. Il est vrai qu'il s'agissait, nous l'avons indiqué, d'une souche peu virulente.

Exceptionnellement, nous avons employé la voie intra-cérébrale et intra-testiculaire. Elles nous ont donné de bons résultats.

A plusieurs reprises, nous avons été amenés à examiner au microscope des frottis de foie d'animaux ayant succombé précocement. Dans un cas, nous avons pu mettre en évidence des spirochètes 2 jours après l'inoculation par voie intra-péritonéale.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE : Lorsque l'animal succombe sans présenter d'ictère, les hémorragies peuvent être discrètes ; les lésions les plus caractéristiques siègent :

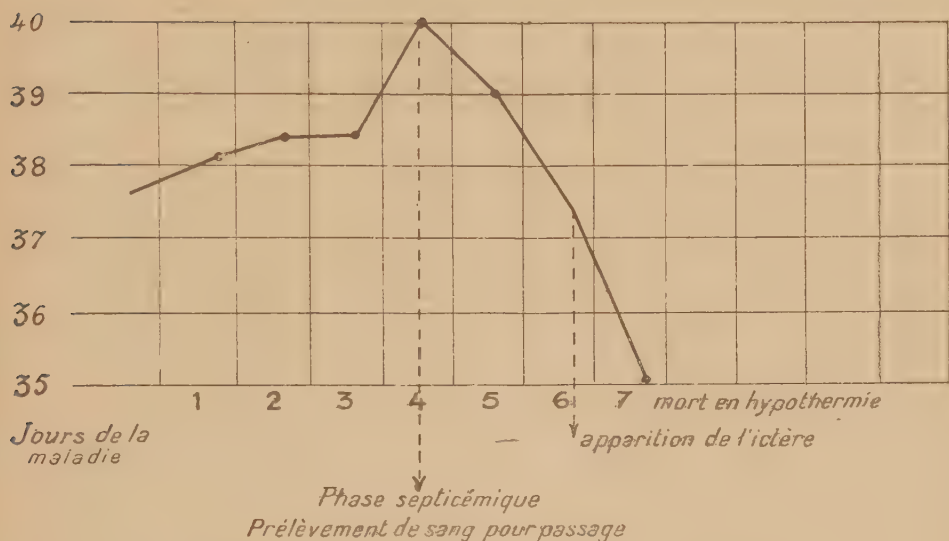
1^o *Au niveau des poumons* : « des hémorragies y dessinent des taches rouges, irrégulières, de telle sorte que la surface des lobes offre une certaine ressemblance avec des ailes de papillons « du genre *Vanone* », ce sont des lésions précoces, nous les avons constatées 48 heures après inoculation.

2^o *Au niveau des épидidymes* : sous forme d'un piqueté hémorragique « Le testicule finit par être ainsi coiffé d'une sorte de bonnet rouge. »

HÉMATOLOGIE : Cette question a été étudiée dans le laboratoire de M. Pettit par le Dr J. Bablet. Nous avons eu l'occasion de répéter ces expériences sur plusieurs de nos cobayes. Les résultats que nous avons trouvés concordent absolument avec ceux qu'il a publiés. Diminution constante ni rapide ni intense du nombre des hématies, leucocytose précoce et constante.

TEMPÉRATURE : Nous avons pris chaque jour la température des cobayes depuis la veille de l'inoculation jusqu'au moment de leur mort. Nos expériences ont porté sur 15 cobayes et nous ont donné des résultats absolument comparables entre eux. Seuls les chiffres moyens sont indiqués sur cette courbe de température que nous donnerons comme type de celle d'un cobaye succombant à la spirochétose.

Courbe de Température
de Cobaye atteint de spirochélrose ictéro-hémorragique



De cette courbe de température nous signalerons :

1^o Le crochet thermique (entre 39,5 et 41) survenant dans tous les cas le 4^e jour ainsi que nous l'avions constaté chez tous nos singes.

2^e Crochet thermique correspondant à une phase septicémique, ce qui explique que ce soit le 4^e jour après l'inoculation que l'on pratique une ponction du cœur, le sang recueilli servant à inoculer de nouveaux cobayes.

3^o La mort en hypothermie, l'ictère survenant quelques heures avant la mort.

DIAGNOSTIC DE LA SPIROCHÉTOSE ICTÉRO-HÉMORRAGIQUE

Nous n'avons pas l'intention d'envisager ici le diagnostic clinique de la spirochétose mais seulement d'exposer d'après les résultats que nous avons obtenus personnellement ce que nous pensons de la valeur des différents procédés de diagnostic microbiologique applicables à la clinique. Ainsi que l'écrit M. le Professeur Pettit dans son livre sur la spirochétose : « Ils sont au nombre de quatre. »

« A) Mise en évidence ex temporane des spirochètes en suspension soit dans l'urine, soit dans le liquide céphalo-rachidien.

B) Inoculation du sang, de l'urine et du liquide céphalo-rachidien au cobaye.

C) Réaction des immunimes.

D) Séro-diagnostic par agglutination. »

1^o Nous avons cherché à plusieurs reprises à déceler la présence de microorganismes d'Inada et Ido dans les urines des malades, des cobayes et des singes inoculés. Nous rapportant minutieusement aux techniques décrites nous n'avons cependant *jamais pu*

mettre en évidence par ce procédé la spirochéturie. C'est un procédé minutieux, sujet à des erreurs d'interprétation qui semble actuellement avoir perdu de la valeur qui lui a été attribuée. Nous avons de même pratiqué la recherche du spirochète dans le liquide céphalo-rachidien de l'un de nos malades sans résultat.

2° Nous avons à plusieurs reprises inoculé du sang et de l'urine de nos malades à nos cobayes. Ceux-ci ont survécu et n'ont jamais présenté aucune atteinte de la maladie. L'urine étant prélevée au cours des deuxième, troisième et quatrième septennaire. Le sang ayant été prélevé chez le malade de l'observation n° 4 au moment de la rechute thermique, alors qu'il présentait une température voisine de 40°.

Chez le cobaye, nous avons dit que l'inoculation d'urine de cobaye spirochétosique ne nous avait donné que de mauvais résultats ; par contre l'inoculation de sang prélevé quatre jours après inoculation par ponction du cœur, citraté, et injecté dans le coelome d'un cobaye neuf entraîne la mort de celui-ci dans un délai de 6 à 8 jours. On ne saurait nier la valeur de ces 2 procédés bien qu'ils ne soient pas de pratique courante.

3° Il est un procédé de laboratoire d'une valeur certaine et qui est appelé à rendre à chacun d'entre nous de grands services : c'est le SÉRO-DIAGNOSTIC qui a été introduit dans la pratique par A. Pettit.

RÉSULTATS :

Chez l'homme : Le séro-diagnostic positif le plus précoce effectué au laboratoire de M. Pettit est re-

latif à un malade parvenu au sixième jour de sa spirochétose. C'est pourquoi nous jugeons intéressant de signaler que dans notre observation n° 4, un séro-diagnostic pratiqué dans le sang de notre malade était déjà très fortement positif 8 jours après les premiers symptômes de l'affection ; le sérum de notre malade agglutinait le spirochète d'Inada et Ido à un taux dépassant le $1/10.000$. Il présentait de plus le caractère suivant : Il n'agglutinait pas au $1/10$, faiblement au $1/100$, très fortement à partir du $1/500$. C'est un caractère que l'on retrouve plus ou moins chez certains malades atteints de fièvre typhoïde.

Le séro-diagnostic apparaît actuellement comme le procédé réunissant au point de vue clinique le plus d'avantages « simplicité, rapidité, valeur probante ».

Les séro-diagnostic sont pratiqués tous les mardis à l'Institut Pasteur dans le laboratoire Pettit. Les manipulations sont effectuées par notre ami M. Kolochine, les résultats sont lus et transmis par M^{lle} Erber. Tout médecin possède donc ainsi la possibilité de connaître dans un délai qui variera de 2 à 8 jours (suivant le jour où sera adressé le sérum) si tel de ses malades présente cette affection.

« Les résultats fournis par la séro-réaction appliquée à la spirochétose ictéro-hémorragique humaine peuvent être tenus comme concluants au point de vue clinique. Jusqu'à ce jour il n'a pas été observé de sérums humains normaux agglutinant le spirochète ictéro-hémorragique et les sérums syphilitiques ne se comportent pas différemment (Pettit). »

Signalons enfin que chez deux de nos cobayes inoculés le 5-1-32 par voie sous-cutanée et par voie intra-hépatique avec 1 centimètre cube et demi de culture, n'ayant présenté par la suite aucun symptôme de spirochétose et ayant survécu à l'inoculation, nous avons pratiqué un séro-diagnostic 28 jours après inoculation. Celui-ci était positif à un taux dépassant le 1/1.000.

CONCLUSION

Les résultats des recherches expérimentales que nous avons poursuivies ont été l'objet d'une note à la Société de Biologie, en avril 1932 : nous la reproduisons ci-après :

« La spirochétose ictéro-hémorragique expérimentale du singe n'a été étudiée que par un petit nombre d'auteurs. Louis Martin et A. Petit, n'avaient pas réussi à infecter ces animaux, mais ne considéraient pas la question comme tranchée. D'après Huebner et Reiter, l'inoculation de virus au singe est suivie simplement de fièvre qui cède rapidement. F. Noc dit avoir obtenu la mort d'un Patas (ictère et spirochètes dans le sang) après inoculation de 3 à 4 centimètres cubes d'émulsion d'organes de rats. G. Stéfanopoulo a provoqué une maladie grave avec ictère, non mortelle cependant, chez un *Macacus sinicus*, en lui injectant les 3/4 du foie d'un cobaye spirochétosique. Le séro-diagnostic et la réaction des immunisines ont été positifs le 15^e jour après l'inoculation.

« Nous avons repris l'étude de la spirochétose

« expérimentale du singe. Des singes ayant servi
« à des dosages de sérum contre la poliomyélite (Ma-
« cacus cynomolgus pesant de 1 à 2 kilogrammes) ont
« été inoculés dans le péritoine, le foie, les testicules,
« le cerveau. Des animaux ont été injectés avec des
« cultures de *spirochaeta ictéro-hémorragiae* ; une
« autre série avec le produit de broyage de foie de
« cobayes spirochétosiques, présentant des lésions
« typiques de la maladie. La virulence de la souche
« de *Spirochètes* utilisée dans cette série d'expériences
« était atténuée ; sur 33 cobayes inoculés par di-
« verses voies, 13 sont morts ictériques, 10 sont morts
« de spirochétose sans ictère ; 10 ont succombé acci-
« dentellement ou n'ont pas réagi. A titre de témoins,
« nous avons inoculé des singes avec le produit de
« broyage de foie de cobaye neuf et avec une culture
« d'un spirochète aquicole (souche Vinzent) qui s'est
« montré jusqu'ici non pathogène pour les animaux
« de laboratoire, même après des passages répétés.
« Tous les animaux ont été observés avant les ino-
« culations (température, numération globulaire et
« leucocytaire, formule sanguine, prise de sang).

« L'injection au singe de culture ou de produit
« de broyage de foie prélevé sur un cobaye spiroché-
« tosique en agonie provoque chez celui-ci, quelle
« que soit la voie d'introduction, une réaction ther-
« mique caractérisée par un crochet de 1° à 2°5, sur-
« venu pour tous les animaux le 4^e jour après l'in-
« jection. Dans trois cas, nous avons constaté, une
« reprise fébrile les 12^e-19^e-11^e jours. On ne constate

« jamais chez l'animal aucun symptôme externe de
« spirochétose ictéro-hémorragique, ni ictère, ni hé-
« morragies. Nous n'avons, à aucun moment de l'évo-
« lution, pu mettre en évidence la spirochéturie par
« recherche à l'examen direct et nous n'avons pas
« réussi à nous procurer dans de bonnes conditions
« assez d'urine pour inoculer des cobayes. Au cours
« de cette infection apparente, nous avons constaté
« dans trois cas, deux faits à signaler : l'hépatomé-
« galie et l'anémie. Le foie était examiné par la pal-
« pation et par la méthode phonendoscopique. Les
« numérations globulaires ont été pratiquées chaque
« jour. Nous avons noté une anémie variant de
« 2.900.000 à 4.000.000 hématies contre un chiffre
« normal et moyen de 4.500.000. D'autre part, l'hy-
« perleucocytose est constante, maxima au moment
« des crochets fébriles ; elle est précoce, déjà accusée
« après 24 heures, irrégulière : c'est toujours le 4^e
« ou le 5^e jour qu'on trouve les chiffres les plus élevés
« (entre 7.000 et 25.000). L'évolution de la formule
« sanguine a été étudiée quotidiennement : les mono-
« nucléaires disparaissent précocement : on constate,
« durant les quatre premiers jours, de la myélocytose
« qui s'atténue ensuite ; dans un cas l'éosinophilie
« s'est élevée à 6 %, J. Bablet avait obtenu les mêmes
« chiffres et les mêmes résultats dans la maladie
« expérimentale du cobaye. Deux de nos singes ino-
« culés sont morts, l'un accidentellement après un
« mois, l'autre au bout de 17 jours, cachectique, for-
« tement anémié (3.100.000 hématies) et en hypo-

« thermie (35°). Nous ne pensions pas que la mort
« pouvait être due à la spirochètose et l'autopsie a
« confirmé cette opinion.

« Nous avons également pratiqué le séro-diagnostic
« chez nos singes avant et après l'inoculation. Avant
« toute injection les séro-diagnostic étaient négatifs,
« sauf pour un singe dont le sérum agglutinait le
« spirochète jusqu'au 1/100. Les sérums obtenus 15
« jours après l'inoculation ont agglutiné le spiro-
« chète à des taux variant du 1/5.000 au 1/50.000.
« Remarquons que l'existence d'agglutinines chez un
« singe avant l'inoculation n'a pas empêché l'ascen-
« sion thermique et la formation des agglutinines
« (réaction fortement positive à 1/5.000 douteuse à
« 1/10.000.)

« Les inoculations faites aux singes témoins
« donnent toute leur valeur aux résultats que nous
« venons de rapporter. La réaction thermique, qui
« survient au 4^e jour, n'est nullement due à l'intro-
« duction d'une albumine étrangère dans l'organisme
« du singe. Les animaux témoins inoculés par les
« mêmes voies, avec les mêmes doses de foie de co-
« baye neuf n'ont présenté aucune réaction ther-
« mique, sanguine ou clinique ; leur séro-diagnostic
« a été négatif avant et après l'injection. Le singe
« qui a reçu l'inoculation de spirochète non patho-
« gène (8 centimètres cubes par voie intrapérito-
« néale) n'a pas réagi davantage. Notons seulement
« que son sérum, qui n'agglutinait ni le spirochète
« de Vinzent ni celui de l'ictère hémorragique avant

« toute injection, agglutinait le premier au 1/20.000
« et le second au 1/50 au bout de deux semaines.

« Les résultats que nous avons constatés sont donc
« dus au spirochète de l'ictère hémorragique ; le cro-
« chet thermique, dans certains cas la rechute, l'ané-
« mie, l'hyperleucocytose, l'hépatomégalie, le séro-
« diagnostic positif, l'absence de réactions chez les
« témoins viennent bien signer l'action spécifique du
« spirochète. Avec la souche que nous avons utilisée,
« et qui était peu virulente pour le cobaye, nous
« avons réalisé chez le singe une maladie inapparente,
« mais tout nous laisse à penser que l'injection de la
« même souche redevenue virulente nous permettra
« de compléter le tableau clinique de l'infection et,
« en particulier, d'observer les deux symptômes pa-
« thognomoniques de la maladie : les hémorragies
« et l'ictère.

(Laboratoire du Prof. A. Pettit. Institut Pasteur.)

Vu :

Le Doyen,

BALTHAZARD.

Vu :

Le Président de la Thèse,

ROUSSY.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Accadémie de Paris,

CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- AMEUILLE P. — Néphrite aiguë avec ictère et spirochétose ictéro-hémorragique (*Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, XL, 2281-2285, 1916).
- BABLET J. — (1) Les hématies au cours de la spirochétose ictérohémorragique expérimentale chez le Cobaye (*Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXXI, 251-253, 1918).
— (2) Les leucocytes au cours de la spirochétose ictérohémorragique expérimentale chez le Cobaye (*Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXXI, 300-303, 1918).
- BLANCHARD R. — Observations à propos du rapport de M. Chauffard (*Bulletin de l'Académie de Médecine*, LXXVI, n° 44, 358-359, 360, 1916).
- BLOCH. — Myalgies généralisées simulant une méningite aiguë. Spirochétose anictérique (*Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, XLI, 75-82, 1917).
- BRULÉ et MOREAU. — Sur les causes de la rétention biliaire dans les spirochétoses ictéro-hémorragiques (*Comptes rendus des Séances de la Société de Biologie*, LXXX, 474-476, 1917).
- CABIALE. — La Spirochétose à Paris (1 vol. in-8°. Thèse de la Faculté de Médecine de Paris, 1921).
- CASTAIGNE ET FIESSINGER N. — La spirochétose ictérigine, ses formes cliniques et son traitement (*Journal des Praticiens*, XXXI, n° 41, 649-653 ; n° 42, 659, 662, 1917).
- CESA-BIANCHI D. — Sulla morfologia della Spirochaeta ictéro-hémorragias (*Annali d'Igiene*, XXVII, 510-527, 1917).
- CHAUFFARD A. — Rapport sur un travail de MM. Louis Martin et Auguste Pettit ayant pour titre « Trois cas de spirochétose

ictéro-hémorragique en France » (*Bulletin de l'Académie de Médecine*, LXXVI, n° 44, 346-361, 1916).

CLÉMENT P. et FIESSINGER N. — Deux cas de spirochétose ictérique avec reproduction expérimentale, spirochéturie et insuffisance hépatique glycuronurique (*Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, XL, 2073-2078, 1916).

COSTA S. et TROISIER J. — (1) Sur la spirochétose ictéro-hémorragique (*Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXIX, 1038, 1042, 1916).

— (2) Virulence des centres nerveux dans la spirochétose ictéro-hémorragique expérimentale du cobaye (*Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXX, 449, 450, 1917).

— (3) Sur l'absence, dans le sérum des syphilitiques, de substances immunisantes vis-à-vis du virus ictéro-hémorragique (*Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXXI, 165-167, 1918).

— (4) Virulence comparée du liquide céphalo-rachidien et du sang dans la spirochétose ictéro-hémorragique. (*Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXXI, 1267-1268, 1918).

— (5) Un cas de spirochétose ictéro-hémorragique (*Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, XL, 1635-1639, 1916).

— (6) Réactions méningées dans la spirochétose ictéro-hémorragique. Virulence du liquide céphalo-rachidien (*Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, XL, 1802-1806, 1916).

— (7) Spirochétose ictéro-hémorragique sans ictère, hémorragie ni rechute (*Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, XL, 1806-1810, 1916).

— (8) La spirochétose ictéro-hémorragique (1 brochure in-8°, 31 p., de la *Revue générale de pathologie de guerre*, Paris, 1917).

COURMONT J. et DURAND P. — Le Rat d'égout « réservoir de virus » pour la spirochétose ictéro-hémorragique (*Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, XLI, 115-118, 1917).

FAVRE et FIESSINGER N. — La spirochéturie au cours de la spi-

rochétose ictéro-hémorragique (*Archives de Médecine Militaire*, LXVII, 494-500, 1917).

GARNIER et MAGNENAUD L. — (1) L'élimination par l'urine des pigments biliaires au cours des ictères infectieux (*Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXIX, 278-281, 1916).

— (2) Les dérivés de la bilirubine dans l'urine des ictériques (*Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXIX, 313-316, 1916).

— (3) L'élimination par les fèces des pigments biliaires et de leurs dérivés au cours des ictères infectieux (*Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXIX, 378-381, 1916).

GARNIER et REILLY. — (1) La recherche du spirochète ictérigène dans l'urine de l'homme et du cobaye (*Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXX, 38-41, 1917).

— (2) Action de la bile sur la virulence du spirochète ictéro-hémorragique (*Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXX, 41-42, 1917).

— (3) La recherche des substances immunisantes chez les convalescents de spirochétose ictérigène (*Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXX, 101-103, 1917).

— (4) La résistance globulaire à la saponine au cours de la spirochétose ictérique (*Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXX, 348-350, 1917).

— (5) Les réactions méningées au cours de la spirochétose ictérigène (*Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXX, 446-448, 1917).

— (6) Les lésions des organes hémolymphatiques dans la spirochétose ictérigène de l'Homme (*Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXIX, 730-732, 1917).

— (7) Le déterminisme des lésions hépatiques dans la spirochétose (*Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXX, 733-735, 1917).

— (3) L'état des canalicules biliaires et la stase biliaire intra-lobulaire dans la spirochétose ictérigène chez l'homme (*Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXXI, 189-192, 1918).

— (9) L'ictère infectieux à Spirochètes (*Bulletins et Mé-*

moires de la Société médicale des Hôpitaux, XLI, 2249-2268, 1916).

— (10) Les formes légères de la spirochétose ictérigène (*Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, XLI, 69-75, 1917).

MAURICE HERSCHER. — Une forme mortelle de spirochétose apyréxique (*Méd. Hop.*, 12 novembre 1920).

— (11) L'infection secondaire des voies biliaires dans la spirochétose ictérigène et dans l'ictère aigu apyrétique prolongé (*Bulletins et Mémoires de la Société des Hôpitaux de Paris*, XLII, 205-210, 1918).

— (12) La spirochétose ictérigène (*Le Monde médical*, XXVI, 353-364, 1917).

— (13) La spirochétose ictérigène (*Paris médical*, VII, n° 9, 176-184, 1917).

— (14) L'élimination des Spirochètes par l'urine dans la spirochétose ictérigène chez l'homme (*Presse médicale*, XXVI, n° 55, 505-508, 1918).

— (15) Les réactions sanguines au cours de la spirochétose ictérigène (*Archives de Médecine expérimentale*, XXVIII, 609-624, 1917 et XXVIII, 76-95, 1918).

— (16) Les organes hémolymphatiques au cours de la spirochétose ictérigène (moelle osseuse, rate, ganglion lymphatique). (*Archives de Médecine expérimentale*, XXVIII, 155-176, 1918).

INADA-R., IDO Y. — The Etiology, Mode of infection and specific Therapeutic of Weil's Disease « Spirochaetosis icterohemorrhagica » (*The Journal of experimental Medicine*, XXXIII, 377-403, 1916).

LAVERAN A. — Observations à propos du rapport de M. Chauffard (*Bulletin de l'Académie de Médecine*, LXXVI, n° 44, 360, 1916).

MENETRIER et DURAND. — Deux observations de spirochétose ictéro-hémorragique bénigne d'origine parisienne (*Médicale des Hôpitaux*, 23 juillet 1920).

MERKLEN-LIOUST. — Six nouveaux cas d'intoxication aiguë hépato-rénale avec azodémie (*Médicale des Hôpitaux*, 20 octobre 1916).

(8) Trois cas parisiens de spirochétose ictérohémorragique

- (*Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, XLII, 736-738, 1918).
- PAGNIEZ PH. — Les troubles et la coagulation du sang dans la spirochétose ictérique (*Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXX, 806, 1917).
- PAGNIEZ, CAYREL, LEVY et LEBARDY. — Etude clinique de 45 cas de spirochétose ictérique (*Bulletins et mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, XLI, 1181, 1190, 1917).
- PETIT A. — La spirochétose ictéro-hémorragique.
- RAILLIET. — A propos d'une petite épidémie de spirochétose ictérique chez les baigneurs de la Vesle S. M. H. 1924, 1502-1508).
- RENAUX E. — Note sur la spirochétose ictéro-hémorragique (*Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXIX, 947-949, 1916).
- SASPORTES G. — Les formes fébriles de la spirochétose ictérique (1 vol. in-8°, 131 p. Thèse de la Faculté de Médecine Paris, 1918).
- SAVY et LANGERON. — Un cas de spirochétose ictéro-hémorragique (*Lyon Médical*, 1920).
- SIX P. — La spirochétose ictéro-hémorragique en France (1 vol. in-8°. Thèse de la Faculté de Médecine de Paris, 1917).
- STEFANOPOULO. — Un cas de spirochétose ictéro-hémorragique chez un macacus sinicus (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, janvier 1921).
- STOKES A. AND RYLE. — A Short Note on Weil's Disease (*Journal of the royal Army Medical Corps*, XXVII, 3, 286-299, 1916).
- VALASSOPOULO A. — A propos de la spirochétose ictéro-hémorragique (*Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, XLI, 920-928, 1917).
- WILMAERS L. et RENAUX E. — Quarante-sept cas de spirochétose ictéro-hémorragique. Etude clinique et notes de laboratoire (*Archives Médicales belges*, LXX, 1-38, 1917).
- VILLARET, BENARD, DUMOND. — Un nouveau cas parisien de spirochétose ictérique, forme de transition entre la spirochétose ictérique et anictérique-allure ictère-catarrhal.

Saint-Amand (Cher). — Imprimerie R. BUSSIÈRE. — 14-6-1932.
